München, 1960.

Die Bedeutung des antidiuretischen Hormones für die Regulation des Wasserhaushaltes im Durstzustand

Walter Becker

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554012_0052

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. H. Schwiegk

Die Bedeutung des antidiuretischen Hormones für die Regulation des Wasserhaushaltes im Durstzustand

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Walter Becker
aus
München

München 1960

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Tel. 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Dozent Dr. E. BUCHBORN
Correferent:	Professor Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Professor Dr. H. SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung: 23.2.1960

MEINEN LIEBEN ELTERN.

R. UNIV
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

D I S P O S I T I O N

I. DIE ENDOKRINE REGULATION DES WASSERHAUSHALTES

a) Entwicklungsgang der Wasserhaushaltsregulation vom einfach- zum höher-organisierten Lebewesen 7

b) Bildungsort des Adiuretins 8

c) Die zentrale Regulation des Wasserhaushaltes 10

d) Das antidiuretische Hormon (ADH) 10

e) Die Wirkung der Nebennierenrindenhormone 12

II. EINTEILUNG DES KÖRPERWASSERS

a) Gesamtkörperwasser 12

b) Extrazellulärer Raum, Plasma und Interstitium 13

c) Intrazellulärer Raum 13

d) Ionenverteilung, osmotischer Druck und Osmolarität 14

e) Kolloidosmotischer Druck, hydrostatischer Druck 15

f) Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes durch die Niere . 15

III. PROBLEMSTELLUNG DER ARBEIT 15

IV. METHODIK

a) Methodische Probleme des quantitativen Nachweises von ADH in biologischen Flüssigkeiten 16

1. Burntest 16
2. Kaninchentest 17
3. Der hydrierte Hund mit künstlichem Diabetes insipidus nach Hypophysenstieldurchtrennung 17

b) Eigene Testdurchführung zum biol. Nachweis der antidiuretischen Aktivität an der Kröte (Buchborn) 18

c) Quantitative Berechnung der ADH-Plasmaaktivität, Genauigkeit, Empfindlichkeit und Spezifität des Verfahrens 20

d) Untersuchungsmaterial 20

e) Weitere Untersuchungsmethoden 21

V. EXPERIMENTELLE ERGEBNISSE DER EIGENEN VERSUCHE

a) ADH-Plasmaspiegel und Serumosmolarität beim normalen, hydrierten und dehydrierten Erwachsenen 21

b) Bilanzversuche 22

1. Messwerte 23
2. Änderungen im extrazellulären Flüssigkeitsvolumen (Δ E).. 23
3. Änderungen, die intra- und extrazelluläres NA betreffen ... 25

c) Ergebnisse der Bilanzversuche (Abb. 3) 26

1. Änderungen im Gewicht, des intra- und extrazellulären Wassergehaltes 26
2. Na im ICR..... 26
3. Osmolarität 27
4. Serum-Na 27
5. Adiuretin 27
6. Diurese 27
7. Na im Harn 27
8. Glomerulusfiltrat 28
9. Bilanzen für Natrium, Kalium, Chlor (Abb. 4) 28

VI. BESPRECHUNG

a) Die Veränderungen des Gesamtwassergehaltes im Durstzustand. 28

b) Wasserverschiebungen im intra- und extrazellulären Raum 29

c) Wasser- und Elektrolytverschiebungen zwischen Zelle und Interstitium, das Verhalten von osmotischem Druck und Osmolarität im Extrazellulärraum 31

d) Veränderungen der ADH-Produktion 33

e) Veränderungen des Glomerulusfiltrates, der Diuresegrösse, Konzentrationszunahme des Urins..... 35

f) Ausscheidung von Elektrolyten im Urin 36

VII. ZUSAMMENFASSUNG 37

VIII. LITERATUR 39

IX. LEBENSLAUF 46

I. DIE ENDOKRINE REGULATION DES WASSERHAUSHALTES.

a) Entwicklungsgang der Wasserhaushaltsregulation vom einfach- zum höher organisierten Lebewesen.

Ohne Wasser sind Lebensvorgänge unmöglich. Es ist das universelle Lösungsmittel für die Elektrolyte und gleichzeitig Baumaterial, Quellungsmittel, Katalysator und Wärmeregulator. Der Wassergehalt des Körpers muss daher möglichst konstant gehalten werden. Um dies zu erreichen, ist eine Regulation des Wasserhaushaltes von grosser Bedeutung. Wie zahlreiche Regulationseinrichtungen der Organismen, hat auch die Regulation des Wasserhaushaltes im Laufe der Entwicklungsgeschichte vom nieder- zum höher-organisierten Organismus eine starke Differenzierung erfahren. Im folgenden Abschnitt sei daher kurz auf die Osmoregulation bei den niederen Tierarten eingegangen.

Als wichtigster Punkt sei zunächst herausgestellt, dass es bei diesen Tieren noch keine endokrine Steuerung des Wasserhaushaltes gibt, die Regulierung vielmehr auf andere Art und Weise vonstatten geht. Weiter entspricht bei den einfacheren poikilo-osmotischen Invertebraten die osmolare Konzentration der inneren Flüssigkeiten der des äusseren Mediums, während bei den höher stehenden Organismen die Osmoregulation der Körperflüssigkeiten unabhängig vom äusseren Medium aufrecht erhalten wird. Bei den niederen Tierarten, z.B. den frühesten Bewohnern des Wassers - wahrscheinlich handelte es sich zunächst um Süsswasserbewohner - war daher eine Beschränkung in der Wasser- und Elektrolytzufuhr nötig. Diese im Wasser lebenden Tiere hatten eine wasserundurchlässige Aussenschicht und regulierten die Wasserzufuhr durch Mund und Kiemen. Da eine Wasserausscheidung nötig war, entwickelten sich segmentale Nieren. Die Filtration des Wassers aus dem Blutgefässsystem erfolgte durch ein Gefässbündel, das einem primitiven Tubulus angelagert wurde. Es entstand also auf diese Weise eine einfache glomeruläre-tubuläre Niere, die diesen Tieren die Möglichkeit bot, im Süsswasser zu leben.

Später siedelten die Bewohner des Süsswassers in das Salzwasser um - gegen Ende des Paläozoikums - und waren daher gezwungen, einen neuen Mechanismus der Osmoregulation zu entwickeln. Dieser bestand darin, dass die Kiemen die Fähigkeit erhielten, aktiv das mit dem Wasser aufgenommene Natrium und Chlor auszuscheiden zu können. Infolgedessen wurde die glomeruläre Filtrationsleistung nicht mehr in dem Masse beansprucht, wie bei den im Süsswasser lebenden Tieren und viele dieser Tierarten wurden aus diesem Grunde wieder aglomerulär.

Die Adaption an das Land wurde zuerst von den Amphibien erreicht und mit ihnen zugleich ein neuer Mechanismus der Osmoregulation entwickelt. Wesentlich für

Landtiere ist die Notwendigkeit zur Konservierung des nicht beliebig zur Verf gung stehenden Wassers. Die Konstanterhaltung des inneren Milieus wird bei ihnen hauptsächlich auf zwei Arten erreicht:

1. Passive Permeabilität der Haut für Wasser mit aktiver Absorptionsfähigkeit für Salz;
2. zeitweise Konstriktion der glomerulären Arteriolen ermöglicht Drosselung glomerulären Filtration und damit Wasserkonservierung.

Beide Mechanismen stehen bei den Amphibien erstmalig unter dem Einfluss d Hypophyse und sind somit hormonal gelenkt.

Erst bei den Vögeln entwickelt sich eine Niere, die in der Lage ist, einen hypertonischen Urin zu produzieren. Dies war auch aus einem anderen Grund notwendig, und zwar, weil mit den Vögeln die Entwicklung zum warmblütig Lebewesen erfolgte. Das brachte zwar die grössere Unabhängigkeit von der um gebenden Witterung mit sich, stellte aber höhere Ansprüche an die Regulation des Wasserhaushaltes, da nun Wasser auch zur Wärmeregulation benötigt wurd

Die Niere der Säugetiere endlich übertrifft in der Rückresorptionsleistung an Wasser alle bisher beschriebenen Mechanismen der Wasserkonservierung. Der höhere Blutdruck, die schnellere Blutzirkulation und der Zustand der Warmblütigkeit mit seinem erhöhten Stoffwechsel haben eine grössere glomeruläre Filtrationsmenge zur Folge. Die Rückresorption des Wassers erfolgt sowohl im proximalen als auch im distalen Tubulus, jedoch ist der Mechanismus jeweils ein verschiedener.

Im proximalen Tubulus wird das Wasser im Gefolge von Natrium passiv, also obligat rückresorbiert, im distalen Tubulus jedoch aufgrund der Einwirkung eines im Zwischenhirn-Hypophysenhinterlappensystems produzierten Hormones des Adiuretins, fakultativ. Durch die Einwirkung dieses Hormones wird die Konzentration und damit das Volumen des Urins beeinflusst und somit die Wasserausscheidung den jeweiligen Bedürfnissen des Körpers angepasst.

b) Bildungsort des Adiuretins.

Es waren hauptsächlich klinische und experimentelle Forschungen zu Anfang dieses Jahrhunderts, die den Zusammenhang zwischen Neurohypophyse und Regulation des Wasserhaushaltes aufklärten. Besonders das Krankheitsbild des Diabetes insipidus lenkte die Aufmerksamkeit auf die Neurohypophyse und 1913 wies Von Den Velden nach, dass das Hormon des Hypophysenhinterlappens einen diuresehemmenden Effekt hat und beim Diabetes insipidus die Polyurie beseitigt. Eine weitere Bestätigung erfuhr diese Beobachtung durch Sektionsbefunde, die eine ausschliessliche Zerstörung des Hypophysenhinterlappens durch Carcinommetastasen beim Diabetes insipidus zeigten. (SIMMONDS, 1914)

Lange Zeit glaubte man, dass lediglich die Neurohypophyse zur Bildung dieser Hormone befähigt sei und schrieb ihre Bildung den Pituizyten zu. Greving konnte dann erstmals als nervöse Verbindung 1926 den Tractus supraopticohypophyseus, der die Nervenfasern aus dem Nucleus praventricularis und dem Nucleus supraopticus zusammenfasst, genau darstellen.

Einen grossen Fortschritt in dieser Frage erreichte BARGMANN, dem es 1949 mittels einer speziellen Farbmethode gelang, in den Ganglienzellen der Nuclei supraoptici und paraventricularis sowie in den Nervenfasern des Tractus supraoptico-hypophyseus ein granuläres Sekret elektiv anzufärben. Ein Sekrettransport soll darnach aus den Ganglienzellen der obengenannten Kerne in die Neurohypophyse erfolgen. Nach Durchschneidung des Tractus supraoptico-hypophyseus beim Frosch staut sich das Neurosekret im proximalen Faserstumpf des Trakts, während es distal von der Durchtrennungsstelle verschwindet. Nach Untersuchungen von ORTMANN, HILD und ZETLER verarmt das neurosekretorische System beim durstenden Tier an Neurosekret. HILD und ZETLER konnten schliesslich Adiuretin und Oxytoxin nicht nur in der Neurohypophyse sondern auch in den Nuclei supraoptici und paraventricularis sowie im Tractus supraoptico-hypophyseus feststellen, ohne dass diese beiden Hormone mit dem färbbaren Sekret identisch sind. Die Hormone finden sich aber nur in den neurosekrethaltigen Gebieten des vorderen markarmen Hypothalamus, wo sie zum Beispiel bei Hund, Rind, Schwein und Mensch nachgewiesen werden konnten. Dass sich die Menge beider Hypophysenhinterlappenhormone in allen Anteilen der neurosekretorischen Bahn verringert und Adiuretin an diesen Stellen mehr als doppelt so schnell abnimmt wie im Zwischenhirn, fanden HILD und ZETLER während einer an Hunden durchgeführten Durstperiode. Auch beim Mensch zeigte sich im Durstversuch, dass die in Frage kommenden Hirnpartien an Adiuretin ziemlich schnell verarmen. Nach vierzehntägigem Dursten ist die Neurohypophyse bei Hunden von Neurosekret fast völlig entspeichert und der Tractus supraoptico-hypophyseus nur noch sehr schwer färberisch darstellbar. In den Ganglienzellen sind die Neurosekretgranula aus dem Zytoplasma weitgehend verschwunden, die Zellkerne erscheinen vergrössert, die Nissl-Substanz ist peripher angeordnet. Alle diese Zellveränderungen werden als Zeichen höchster Zellaktivität gewertet und mit einer erhöhten Bildung von Sekret in Zusammenhang gebracht.

Aus allen vorliegenden Befunden ist folgendes abzuleiten:

1. Die zur Hormonbildung befähigten Gebiete des Zwischenhirns und der Hypophysenhinterlappen bilden eine funktionelle Einheit.

2. Das Neurosekret und die sog. Hypophysenhinterlappenhormone entstehen in den Ganglienzellen der hypothalamischen Kerne, des Nucleus supraopticus und des Nucleus paraventricularis. Der Sekrettransport erfolgt über den Tractus supraopticohypophyseus, das Sekret wird in dem Hinterlappen der Hypophyse ge-

speichert und bei Bedarf in den Blutkreislauf abgegeben. Auf diesem Wege gelangt das Hormon dann an sein Erfolgsorgan, die Niere.

c) Die zentrale Regulation des Wasserhaushaltes.

Bereits 1937 vermuteten GILMANN und GOODMANN eine quantitative Beziehung zwischen ADH-Ausschüttung und Serumosmolarität, als sie im Urin von Hunden nach Kochsalzinfusionen vermehrt antidiuretische Substanzen fanden.
Erst 1946 konnte VERNEY dieses Problem im Tierexperiment lösen. Es gelang ihm mittels Infusionen verschiedener hypertonischer Salzlösungen in die Carotis interna eine Diuresehemmung zu erzeugen, die jedoch nach Hypophysenhinterlappen-Ausschaltung ausblieb. Er schloss aus seinen Experimenten, dass sog. Osmorezeptoren im Verlauf der Carotis interna auf Änderungen der Serumosmolarität reagieren und bei Anstieg der Osmolarität eine vermehrte ADH-Ausschüttung bewirken. Eine Verdünnung des extrazellulären Wassers und damit Erniedrigung der Serumosmolarität soll dagegen mit einer Hemmung der antidiuretischen Aktivität des Zwischenhirn-Hypophysenhinterlappen-Systems verbunden sein.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass - nach den Versuchen von VERNEY -

1. die ADH-Produktion von der Serumosmolarität abhängig ist und
2. Osmorezptoren, deren Lokalisation noch nicht sicher feststeht, die hemmenden oder fördernden Impulse an das Zwischenhirn-Hypophysenhinterlappen-System weiterleiten.

d) Das antidiuretische Hormon (ADH)

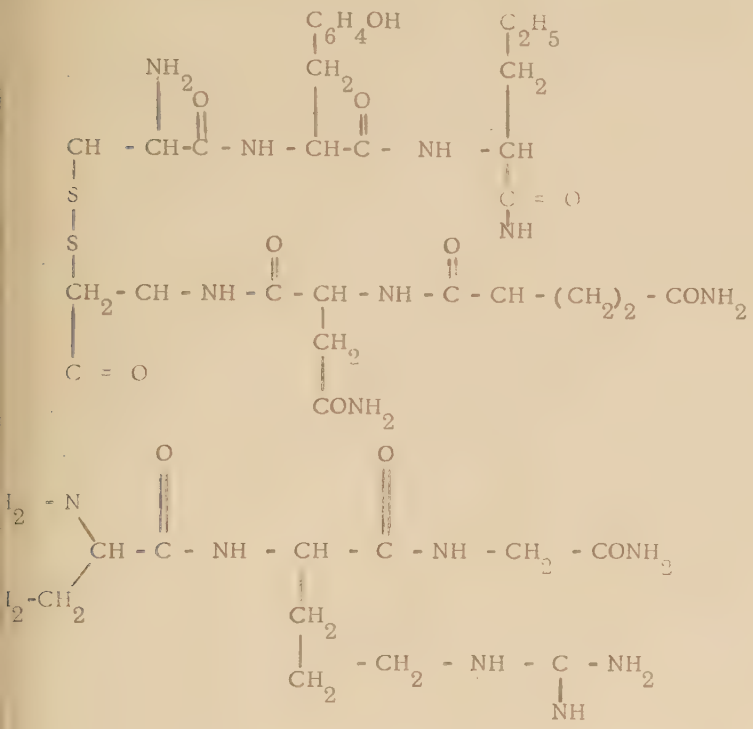
Die ersten Berichte über den Hormongehalt des Hypothalamus stammen von ABEL (1924), der im Hypothalamus des Schafes vasopressorische und uterusstimulierende Substanzen feststellte. In der Folgezeit wurden auch bei anderen Tieren Hormone im Tuber cinereum und Nucleus supraopticus nachgewiesen.

1928 konnte KAMM als erster gereinigte Extrakte aus dem Hypophysenhinterlappen herstellen, die er Vasopressin und Oxytoxin nannte. Das Vasopressin hatte diuresehemmende und blutdrucksteigernde Eigenschaften, das Oxytoxin wirkte auf den Uterus ein.

Eine weitgehende Trennung von Vasopressin und Oxytoxin gelang POTTS und GALLAGHER (1944).

1954 schliesslich klärte DU VIGNEAUD die Strukturformel von Oxytoxin und Adiuretin auf und später gelang ihm auch die Synthese beider Hormone. Es handelt sich dabei um zyklische Oktapeptide, die sich nur darin unterscheiden, daß im Aminosäurering das Isoleucin des Oxytoxins beim Adiuretin durch Phenylalanin ersetzt wird und dass in der Aminosäureseitenkette beim Oxytoxin Leucin,

im Adiuretin dagegen Arginin mittelständig ist.



Strukturformel des Arginin - Adiuretin beim Rind.

e Trennung der blutdruckwirksamen und diuresehemmenden Fraktion (Vasopres- und Adiuretin) ist nicht gelungen, d.h. Vasopressin und Adiuretin wurden als ntisches Hormon mit zwei Wirkungen nachgewiesen. Die Blutdruckwirkung t jedoch nur bei unphysiologischen Dosen zutage, so dass die Bezeichnung al H aufgrund der biologischen Wirkung vorzuziehen ist. Für die Feststellung d griffspunktes des Adiuretins waren die Versuche von STARLING und VERNEY ttels Einlagen einer isolierten überlebenden Niere in ein Herz-Lungenpräparat chtig. Das Präparat befand sich zunächst im Zustand eines Diabetes insipidus. rde nun Adiuretin der Perfusionsflüssigkeit zugesetzt, so nahm die Harnmenge und das spezifische Gewicht stieg an. Damit war der Wirkungsort des Adiure- s an der Niere festgelegt. Nun erhob sich die Frage, an welcher Stelle des ofusapparates der Niere das Adiuretin in die Regulation des Wasserhaushalt- greift. Hierzu brachten die Mikropunktionen des Nephrons durch RICHARDS gehend Aufklärung. So konnte festgelegt werden, dass das Adiuretin im dista-

len Tubulus die sogenannte "fakultative Rückresorption" des Wassers kontrollie

e) Die Wirkung der Nebennierenrindenhormone.

Bestimmte Steroide der Nebennierenrinde wirken auf den Elektrolythaushalt un damit auch auf Wasserverschiebungen im Organismus ein. Sie greifen dabei so wohl auf dem Wege über eine Förderung oder Hemmung der Rückresorption de wichtigen Mineralstoffes Natrium aus dem Primärharn durch die Nierentubuli z auch durch Regulierung des Wasser- und Elektrolytgleichgewichtes zwischen Kö perflüssigkeiten und Geweben im Organismus selbst in den Mineralhaushalt ein Seit von Silvette und Britton (1938) im Tierexperiment festgestellt wurde, dass Adiuretin und Doca gegensätzlich auf die Chlorid- und Wasserausscheidung ein wirken, wird die Wirkung der Hormone des Hypophysenhinterlappens und der N bennierenrinde gegensätzlich dargestellt. Neuerdings wurde diese Annahme du die Untersuchungen über die Wirkungen des Aldosterons weitgehend bestätigt. Dieses Mineralcorticosteroid setzt nämlich mit seiner Wirkung auf die fakultat Natriumreabsorption am distalen Tubulus ein, wenn eine Erhöhung des Natriur bestandes im Organismus notwendig ist. Vermehrte Ausschüttung von Aldoster hat erhöhte Konservierung von Natrium zur Folge; damit erfolgt ein Anstieg d Serumosmolarität, der wiederum zur Adiuretinausschüttung führt. Dadurch wir die Wasserrückresorption verstärkt und der durch Aldosteron bewirkte Anstieg d Serumosmolarität wieder ausgeglichen. Hinsichtlich der Serumosmolarität wirk also Aldosteron und Adiuretin tatsächlich antagonistisch, betrachtet man aber ihre Wirkung auf das Volumen der Körperflüssigkeiten, so wirken sie synergisti

II. EINTEILUNG DES KÖRPERWASSERS.

Das Körperwasser erfährt durch die elektive Permeabilität der Zellen für die ve schiedenen Ionen und die damit verbundene unterschiedliche Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten inner- und ausserhalb der Zellen eine Einteilung in eine Extra- und Intrazellulärraum. Der Extrazellulärraum wird weiter in die eiweiss reiche, intravaskuläre Flüssigkeit, Plasma bezeichnet, und die eiweissarme interstitielle Flüssigkeit unterteilt.

a) Gesamtkörperwasser

Das Gesamtkörperwasser ist von Alter und Fettgehalt des Körpers abhängig und mittels verschiedener Methoden bestimmbar.

Im allgemeinen darf man für das Gesamtkörperwasser einen Wert von 54-65 % annehmen.

b) Extrazellulärer Raum, Plasma und Interstitium

Die Messung des extrazellulären Raumes ist mittels verschiedener Anionen möglich, da diese - abgesehen von wenigen Ausnahmen - vorwiegend extrazellulär bleiben. Dafür kommen Chlor, Sulfate, Bromide sowie hochmolekulare Stoffe wie Inulin und Mannitol in Frage.

Wegen der für die einzelnen Testsubstanzen verschiedenen Verteilungsräume werden die gefundenen Werte nach dem jeweiligen Stoff benannt, so z.B. Sulfatraum, Bromidraum, usw.

Für den extrazellulären Raum kann man im Mittel einen Wert von 17-20 % des Körpergewichtes annehmen. (Tab. 1)

Die Schranken zwischen Plasma und interstitiellem Raum sind gering und bewirken, dass das Capillarendothel die Plasmaproteine normalerweise nicht passieren lässt, also im interstitiellen Flüssigkeitsvolumen wenig Proteine vorhanden sind. Die molare Konzentration von niedermolekularen Substanzen und Elektrolyten ist dagegen im Plasma und interstitiellen Raum fast gleich. Das Plasmavolumen wird mit 5 % angegeben, das des interstitiellen Raumes mit 11 % des Körpergewichtes. (Tab. 1)

c) Intrazellulärer Raum

Man erhält die Grösse des intrazellulären Raumes, indem man vom Gesamtkörperwasser die Flüssigkeitsmenge des extrazellulären Raumes abzieht. Auch hier liegen nur Annäherungswerte vor.

Mit Hilfe der verschiedenen Messmethoden (Deuteriumoxyd, Antipyrin) findet man im Durchschnitt einen Wassergehalt von 53-62 % für den intrazellulären Raum (HEVESY, STEELE, HOLLAND, LEWITT, BLACK) (Tab. 1).

Wasserraum	% des Körpergewichtes	Menge bei 70 kg Gewicht
Gesamtes Körperwasser	54 - 65 %	ca. 33 - 40 Liter
Intrazelluläres Wasser	53 - 60 %	23 - 30 Liter
Extrazelluläres Wasser	16 - 20 %	12 Liter
Interstitielles Wasser	11,5 %	8,8 Liter
Plasmavolumen	4,5 %	3,2 Liter

Tab. 1

d) Ionenverteilung, osmotischer Druck und Osmolarität

Wasserbewegungen durch Zellmembranen werden durch die Konzentration osmotisch-aktiver Elektrolyte bestimmt. Ihre Konzentration wird in Milliäquivalent gemessen (mval/l), d.h. ein Grammolekül eines Stoffes ergibt im Lösungszustand eine konstante Anzahl von elektrisch aktiven Partikeln oder Ionen in der Volumeneinheit. Das wichtigste Elektrolyt des extrazellulären Raumes ist das Natrium, da es als Hauptkation die Konzentration des Extrazellulärraumes bestimmt. Daneben sind die Hauptanionen Cl und H_2CO_3 zu nennen. Die Nichtleiter, hauptsächlich Glukose und Harnsäure, haben wenig Einfluss auf die osmotische Konzentration des extrazellulären Raumes, da sie frei durch alle Räume diffundieren und so mangels eines intra- extrazellulären Gradienten keine Wirkung auf die Wasserverteilung haben.

Die molare Gesamtkonzentration aller Elektrolyte in der intrazellulären Flüssigkeit ist derjenigen des Extrazellulärraumes gleich, jedoch ist die Zusammensetzung eine ganz andere. Dies beruht auf der elektiven Zellpermeabilität für die verschiedenen Ionen. So finden wir im intrazellulären Raum einen hohen Gehalt an Kalium und Magnesium, die die Hauptkationen darstellen, sowie Phosphate und Proteine als Aionen.

Sollen nun Wasserverschiebungen vom intra- in den extrazellulären Raum oder umgekehrt erfolgen, so ist das hauptsächlich auf zweierlei Weise möglich:

1. Diffusion und 2. Osmose.

Diffusion ist die einfachste Form der Wasserverschiebungen und besteht darin, dass sich zwei Lösungen, die sich nur durch ihre Konzentration an gelösten Stoffen unterscheiden, solange miteinander vermischen, bis das Konzentrationsgleichgewicht erreicht ist.

Die Osmose dagegen beruht auf der Semipermeabilität der Zellwände, die es manchem gelösten Stoff nicht gestattet, die Zellwand zu durchdringen. Es besteht dann ein Konzentrationsunterschied innerhalb und ausserhalb der Zelle, der durch Wanderung der niedriger konzentrierten Stoffe durch die Zellwand zu dem höher konzentrierten Milieu ausgeglichen wird. Die Kraft, mit der dieser Ausgleich der Konzentrationen erfolgt, wird als osmotischer Druck bezeichnet. Der osmotische Druck ist proportional der Elektrolytkonzentration bzw. der Anzahl der in Ionen dissoziierten Elektrolyte. Das Gebiet mit der niedrigeren Ionenkonzentration verliert demnach Wasser an das Gebiet mit der höheren Ionenkonzentration bis ein Ausgleich der Ionenkonzentration auf beiden Seiten erreicht ist.

Die Gesamtionenkonzentration in biolog. Flüssigkeiten pro Liter-Lösungsmittel wird als Osmolarität bezeichnet (mOsm/1) und beträgt beim Mensch im Serum normalerweise 300 mOsm/1.

) Kolloidosmotischer Druck, hydrostatischer Druck

n kleiner Teil des gesamten osmotischen Druckes beruht auf dem osmotischen artialdruck der Plasmaproteine, dem sogen. kolloidosmotischen Druck. Dieser artialdruck der Plasmakolloide wirkt dem hydrostatischen Druck in den Kapil-ren entgegen und bildet zusammen mit ihm ein Gleichgewicht, durch das der ustausch von Wasser und Elektrolyten zwischen Plasma und interstitiellem Raum reguliert wird. Da die dünnen Wände der Blutkapillaren für asser, kleine Moleküle und Ionen durchgängig sind, nicht jedoch für Proteine, t der interstitielle Raum relativ eiweissarm. Ist die Konzentration der Plasma-oteine in den Kapillaren also hoch und nimmt der hydrostatische Druck ab, besteht eine Druckdifferenz zwischen Plasma und interstitiellem Raum und er Übergang von Flüssigkeit in die Kapillaren geht entlang dieser Differenz onstatten.

Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes durch die Niere

ie Niere ist das wichtigste Ausscheidungsorgan des Organismus, da sie das Blut nd damit auch die Zusammensetzung aller Körperflüssigkeiten kontrolliert. ese Regulation geschieht in der Niere hauptsächlich auf dreierlei Art:

Abfiltration eines Teils des Blutplasmawassers mit den darin enthaltenen gelösten Substanzen.

Selektive Reabsorption der für die Konstanz des inneren Milieus erforderlichen Stoffe.

Sekretorische Ausscheidung von Fremd- und Schlackenstoffen.

ese Aufgaben werden im Glomerulus und dem daran anschliessenden Tubulus-parat bewältigt. Im Glomerulus entsteht der fast eiweissfreie, traubenzucker-ltige Glomerulusharn, der dann im Tubulusapparat in den eigentlichen Harn rwandelt wird. Dies geschieht, indem eine Rückresorption von Wasser, Zucker, ektrolyten stattfindet.

III. PROBLEMSTELLUNG DER ARBEIT.

s Adiuretin hat die Aufgabe, die fakultative Rückresorption von Wasser im talen Tubulus zu kontrollieren, indem es die tubuläre Wandpermeabilität für notisch freies Wasser variiert. Diese Reaktion setzt besonders im Durstzustand ı und ermöglicht dem Körper die Wasserkonservierung für eine konstante und timale Osmolarität im extrazellulären Raum.

fgrund der Untersuchungen von VERNEY war die Ausschüttung des ADH auf

eine Erhöhung der Serumosmolarität zurückzuführen; jedoch blieb die genaue ADH-Plasma-Bestimmung zunächst aus methodischen Gründen unmöglich. LLOYD und LOBOTSKY (1950), LEWIS (1953) LEAF (1952), SHANNON und LAUSON (1957) bestimmten zwar bei Dehydrationsversuchen an Menschen und Hunden die ADH-Plasma-Aktivität, unterliessen aber eine gleichzeitige Osmolaritätsmessung.

Solange ferner aber die ADH-Ausschüttung nur mit dem ungefähren Grade der Dehydration in Beziehung gebracht wurde anstatt mit einem spezifischen Parameter, war das die ADH-Abgabe regulierende Prinzip nicht genau zu erkennen. Erst mittels eines neuen, hochempfindlichen Testes an der Erdkröte Bufo-Bufo der die im Plasma vorkommenden ADH-Mengen quantitativ zu bestimmen er (BUCHBORN), war es möglich, genaue Aussagen über das Verhältnis von Serumosmolarität und ADH-Ausschüttung zu machen.

Nachdem mit dieser Methode ein genaues Nachweisverfahren für ADH geschaffen war, sollte in vorliegender Arbeit die genaue Beziehung zwischen ADH-Plasmaspiegel und Serumosmolarität im Zustand der Hyperosmolarität nach DURST untersucht werden. Daneben wurden zusätzliche Bilanzuntersuchungen während einer Dehydrationsperiode angestellt.

IV. METHODIK.

a) Methodische Probleme des quantitativen Nachweises von ADH in biologischen Flüssigkeiten

Der quantitative Nachweis der im Blut physiologischerweise vorkommenden ADH-Mengen stiess bisher auf grosse Schwierigkeiten, da eine biochemische Methode zur Erfassung solch geringer Mengen nicht existiert.

Man war daher auf biologische Nachweisverfahren an Tieren angewiesen und benutzte vor allem Ratten, Hunde und Kaninchen als Testobjekte. Welche methodischen Probleme dabei auftraten, wird im Zusammenhang mit den einzelnen Tests besprochen.

1. Burntest: Dieser an der Ratte 1931 von BURN entwickelte Test war der erste zur quantitativen Bestimmung des ADH und wird auch heute noch in zahlreichen Modifikationen verwendet. Dabei wird die Ratte durch ein- oder mehrmalige Magensondierung hydriert, die Harnentleerung durch Expression der Blase und die Applikation des Testmaterials durch subkutane oder intraperitoneale Injektion erreicht.

   Da die Ratte aber sehr leicht erregbar ist, werden schon durch diese Reize

diuresehemmende Effekte ausgelöst und täuschen so eine antidiuretische Wirkung vor. (PICKFORD, GINSBURG und HELLER, VAN DYKE u.M)
Ein weiterer Einwand gegen den Rattentest ist die Abhängigkeit der Testergebnisse von der Applikationsweise des Testmaterials. So fanden z.B. AMES und VAN DYKE, dass der ADH-Serumtiter bei intraperitonealer Injektion an der Ratte vielfach höher erscheinen kann als nach i.v.-Zufuhr. Von einem spezifischen Test zum Nachweis der antidiuretisch wirksamen Substanzen ist aber gerade die Unabhängigkeit von Applikationsmodus zu fordern.

Schliesslich ist die ungenügende Spezifität der Diuresehemmung ein weiterer Einwand gegen den Rattentest, da auch andere Stoffe als Adiuretin bei der Ratte eine Diuresehemmung hervorrufen können, wie z.B. toxische Substanzen, Aldosteron, Ferritin, usw. (ERSPAMER und SALA, ERSPAMER und OTTOLENGHI), wobei die i.v. Applikation nach JEFFERS, LIVEZEY und AUSTIN als wesentliche Verbesserung der Empfindlichkeit und Spezifität gilt.

2. Kaninchentest: Auch diese Tiere sind zur Durchführung der biolog. ADH-Bestimmung ungeeignet, da sie besonders gefässlabil und reizbar sind und sich infolge dieser Gefässlabilität die glomerulären Arteriolen spontan verengen und so zu einer glomerulären Antidiurese führen können. Die zur Herabsetzung der emotionellen Erregbarkeit vorgenommene Narkose kann ebenfalls die Diurese beeinflussen, da sie die Freisetzung von endogenem ADH steigert.
(FUGO und ARAGON (1947), LINDQUIST und REWE (1949)).

3. Der hydrierte Hund mit künstlichem Diabetes insipidus nach Hypophysenstieldurchtrennung:
Von allen bisher genannten Tests ist er am empfindlichsten und reagiert sehr spezifisch; jedoch ist die Versuchstechnik und Tierhaltung kompliziert und oftmals auch eine genaue Hypophysenstieldurchtrennung nicht zu erreichen. Ausserdem ist die untere Empfindlichkeitsgrenze um 0,2 mE ADH für die im Plasma zu erwartenden ADH-Mengen nicht sehr hoch. (HARE, MELVILLE, CHAMBERS und HARE 1945)).

bschliessend ist also zu sagen:

. Die meisten genannten Tests lassen es an der zur Bestimmung des ADH nötigen Spezifität fehlen.

. Der für die Bestimmung kleinster, in Körperflüssigkeiten physiologisch vorkommender ADH-Mengen zu fordernde Empfindlichkeitsgrad ist nicht gegeben.

us diesen Gründen wurde von BUCHBORN ein empfindlicherer und hochspezifi-:her Adiuretintest an der Erdkröte Bufo-Bufo entwickelt. Die Grundlage für die-·n Test bildet die erstmals von BRUNN beobachtete Gewichtszunahme der in asser gehaltenen Amphibien nach einer Injektion von Säugetier-HHL-Extrakten.

Dabei wird die cutane Wasseraufnahme gefördert und die renale Wasserausscheidung gehemmt. Verabreicht man nach BUCHBORN (1956) dem hydrierten Tier ADH in niedriger Dosierung unterhalb der cutanen Empfindlichkeitsschwelle, so erhält man lediglich einen diuresehemmenden renalen Effekt. Die cutane Wasseraufnahme erfolgt unterhalb dieser cutanen Empfindlichkeitsschwelle nur passiv, entsprechend den osmotischen Konzentrationsdifferenzen zwischen Aussenmedium und Organismus.

Die Erdkröte selbst besitzt in dem sogen. "amphibian water balance principle" ein eigenes antidiuretisch wirksames Hormon, das die cutane Wasseraufnahme begünstigt und die renale Wasserausscheidung hemmt. Es ist jedoch mit dem Adiuretin der Säugetiere nicht identisch. Die Empfindlichkeit der Erdkröte gegenüber dem ADH der Säugetiere ist die Grundlage für den von BUCHBORN entwickelten Test.

b) Eigene Testdurchführung zum biol. Nachweis der antidiuretischen Aktivität an der Kröte (BUCHBORN)

Als Testtiere werden die einheimischen Erdkröten (Bufo-vulgaris) mit einem Gewicht von 25-45 gr benutzt. 24 Stunden vor dem Versuch erhalten sie kein Futter mehr, um Störungen durch Kloakeninhalt aus dem Darm bei der Harnexpression und Wägung zu vermeiden. 6-8 Stunden vor Versuchsbeginn werden sie zur Einstellung des Wassergleichgewichts in chlorfreies Leitungswasser eingebracht. Häutende Tiere werden von dem Versuch ausgeschlossen, da vor und nach der Häutung eine verstärkte Wasseraufnahme festgestellt wurde (EWER, JORGENSEN, BUCHBORN).

Im Versuch selbst befinden sich die Tiere in wassergefüllten Glasgefässen. Das Wasser sollte eine Temperatur zwischen 17 und 23°C haben. Nur der Kopf der Tiere darf den Wasserspiegel überragen; die Gefässe sollen gegen grelles Licht geschützt sein. Unter diesen Umständen ist die endogene Hormonproduktion ausgeschaltet.

Es folgt dann eine dreistündige Vorperiode, während der stündlich die Diurese gemessen wird, indem das Körpergewicht nach Abtrocknung des anhaftenden Wassers mittels Filtrierpapieres, vor und nach manueller Expression der Harnblase auf 50 mg genau bestimmt wird. Die durchschnittliche Diuresegrösse für die Vorperiode ist gleich dem Mittel aus den drei Einzelwerten und liegt zwischen 0,5 und 1,5 ml/h pro Tier. Tiere, die sich nicht im Wassergleichgewicht befinden, d.h., deren Gewicht um mehr als 3 % schwankt, werden von dem weiteren Versuch ausgeschlossen.

Im Anschluss an die Vorperiode wird den Tieren die zu untersuchende Testflüssigkeit in einer Menge von 5 % des Körpergewichts in den dorsalen Lymphsack inji-

ziert. Zuvor werden aus den je Test benötigten 15 - 18 Tieren drei Gruppen zu je 5 - 6 Tieren gebildet und dann folgende Lösungen injiziert:

1. 6 Tiere werden mit dem Standard-ADH-Präparat Tonephin behandelt (100 uE/ml in 0,077 Mol NaCl-Lösung),
2. 6 Tiere erhalten eine Plasmalösung 1:1 (1 Teil Plasma, 1 Teil Aqua dest.) injiziert,
3. 6 Tiere bekommen eine Plasmalösung in einer Verdünnung von 1:3 (1 Teil Plasma, 3 Teile 0,077 Mol Na-Cl-Lösung) injiziert. Dabei ist die Menge an Plasma halb so gross wie in Flüssigkeit 2. folglich auch die Menge an antidiuretischer Flüssigkeit.

Die molaren Konzentrationen aller drei Flüssigkeiten sind einander gleich und gegenüber der Molarität des Amphibienplasmas leicht hypoton. Damit wird eine Antidiurese bei den Amphibien, wie sie durch Injektion von hypertonen Flüssigkeiten hervorgerufen werden kann, vermieden (ELIASSEN, BUCHBORN).

Nach der Injektion dieser Flüssigkeit werden wiederum für zwei Stunden Gewichtsveränderung und Diurese in der oben angeführten Weise bestimmt.

Die auf diese Weise gefundenen Diuresewerte werden für jedes Tier zu den Mittelwerten der Vorperiode in Beziehung gesetzt: Die prozentuale Änderung der Diurese nach Injektion der Testflüssigkeit gegenüber dem Mittelwert aus der Vorperiode wird als Wirkungsindex für den ADH-Effekt benutzt. Der Verlauf der aktuellen Wirkungsgrade wird durch die für jede Tiergruppe zu ermittelnden Wirkungsindices bestimmt. Da die Wirkungsgerade für den ADH-Effekt an der Erdkröte eine konstante Neigung hat, genügt für die Testdurchführung zur Bestimmung des ADH-Gehaltes in einem unbekannten Untersuchungsmaterial die Anwendung eines sog. Drei-Punkte-Verfahrens. Dabei wird die antidiuretische Aktivität an drei Tiergruppen entweder für eine bekannte Standarddosis und zwei unbekannte Lösungen in einem festen Lösungsverhältnis oder für zwei bekannte Standarddosen und eine unbekannte Lösung bestimmt.

Stellt man nun einen Vergleich zwischen Diuresegrösse der Vorperiode und Dinresehemmung nach erfolgter Injektion der Testflüssigkeit an, so findet man eine gesetzmässige Beziehung zwischen verabfolgter ADH-Menge und Diuresehemmung, d.h. die Diuresehemmung ist abhängig vom Logarithmus der zugeführten ADH-Dosis. Diese Beziehung ist in einer $\int$ -förmigen Dosis-Wirkungskurve darstellbar.

c) Quantitative Berechnung der ADH-Plasmaaktivität, Genauigkeit, Empfindlichkeit und Spezifität des Ve fahrens

1. Quantitative Berechnung: Auf eine ausführliche Darstellung der Berechnung kann hier verzichtet werden; sie befindet sich in den Arbeiten von BUCHBO (1955). Es sei nur noch angegeben, dass man die $\int$-förmige log-Dosis-W kungskurve nach dem Verfahren von HAZEN in eine lineare Beziehungsger umwandeln kann, wenn man als Ordinatenmasstab den Wirkungsindex nich geometrisch, sondern analog der sog. Probit-Transformation nach dem GAUSS'schen Wahrscheinlichkeitsintegral aufträgt. Durch diese Vereinfach ist es möglich, die Testergebnisse unter Benutzung der aufgefundenen Dosi Wirkungsrelation graphisch zu gewinnen.

2. Genauigkeit: Nach den Angaben von BUCHBORN beträgt die durchschnittli methodische Schwankungsbreite des Testes $\pm$ 20 %, so dass die Genauigkei denen anderer biologischer ADH-Nachweismethoden entspricht.

3. Empfindlichkeit: Mit Hilfe der Bestimmung der ADH-Plasmaaktivität, an d Diuresehemmung der Erdkröte gemessen, ist es möglich, ADH-Werte von $>$ 10 bis 1500 uE/ml zu erfassen. Diese Empfindlichkeit liegt um eine Zeh nerpotenz niedriger als die Werte, die mit anderen biologischen Nachweis- methoden erreicht wurden; d.h., es wird mit der "Krötenmethode" gerade der Bereich erfasst, der dem ADH-Plasmaspiegel beim Menschen entspricht

4. Spezifität: Da andere Testtiere gegenüber Ferritin und Serotonin ebenfalls e antidiuretische Wirksamkeit entfalteten, untersuchte BUCHBORN auch diese Substanzen unter den gleichen Bedingungen des ADH-Testes an den Erdkröt Eine Diuresehemmung konnte dabei nicht beobachtet werden. Ebenso wurde der Einfluss von Oxytoxin auf die Diurese der Erdkröte geprüft, da dieses Ho mon beim Frosch eine antidiuretische Aktivität ausübt. Es konnte jedoch ge zeigt werden, dass auch dem Oxytoxin an der Erdkröte keine antidiuretisch Wirkung zukommt.

Der biologische ADH-Test an der Erdkröte erfüllt demnach weitgehend alle Vo aussetzungen, die von einem biologischen ADH-Nachweisverfahren zu fordern sind:
Genauigkeit, Empfindlichkeit und Spezifität.

d) Untersuchungsmaterial

Als Versuchspersonen für unsere Versuche dienten gesunde Erwachsene, die bei einer Trockenkost 8 - 75 Stunden dursteten und Bettruhe einhielten. Die Blute nahme aus der Vene erfolgte jeweils kurz vor der Mittagsmahlzeit, der Adiure

nachweis schloss sich unmittelbar daran an. Dabei ist zu beachten, dass das Blut heparinisiert, sofort nach der Entnahme zentrifugiert und bis zur Injektion eisgekühlt wird. Damit soll eine Adiuretininaktivierung vermieden werden.

e) Weitere Untersuchungsmethoden

Die Osmolarität des Serums wurde mit dem Kryoskop nach Beckmann als Gefrierpunktserniedrigung gemessen und in mOsm/l angegeben. Das Plasmavolumen wurde mittels Evansblau (Farbstoff T 1824) bestimmt (Methode nach GREGERSEN). Das Glomerulusfiltrat wurde als endogene Kreatininclearance in mehrstündigen bis zu ganztätigen Harnsammelperioden ohne Blasenkatheter bestimmt. Dabei wurden die Clearance-Werte auf eine Standardkörperoberfläche von 1,73 m^2 bezogen.

Die Bilanzberechnungen für die Natriumbilanz, den Chloridraum als Mass für relative Änderungen des ECR und die aus beiden resultierende Grösse der relativen Änderungen des intrazellulären Natriumgehaltes wurden nach den Angaben von ELKINTON und DANOWSKI aufgrund von Analysen aller zugeführten Nahrungsmittel sowie der Harnausscheidung jedoch unter Vernachlässigung der Elimination über den Stuhlgang, durchgeführt.

Die Kationen Natrium und Kalium wurden dabei mit dem Zeiss-Spektrallinienphotometer bestimmt, das Chlorid titrimetrisch. Der Aldosteronnachweis erfolgte nach dem physiko-chemischen Verfahren, das von NEHER und WETTSTEIN (1955) angegeben wurde.

V. EXPERIMENTELLE ERGEBNISSE DER EIGENEN VERSUCHE

a) ADH-Plasmaspiegel und Serumosmolarität beim normalen, hydrierten und dehydrierten Erwachsenen

Wir untersuchten zunächst den ADH-Plasmaspiegel bei gesunden Normalpersonen und stellten ihn der Serumosmolarität gegenüber. Dabei bildeten wir drei Versuchsgruppen, von denen die erste weder in der Nahrungsaufnahme noch in der Wasserzufuhr beschränkt, die zweite mit 750-1500 ml Wasser per os hydriert und die dritte einer Dehydration von 8 - 75 Stunden ausgesetzt wurde.

Mit der Methodik nach BUCHBORN konnten wir bei diesen drei Versuchsgruppen einen ADH-Plasmaspiegel von 10 bis 220 µE ADH/ml feststellen, und kamen damit zu dem Ergebnis, dass die Streuung der ADH-Einzelwerte in den einzelnen Gruppen um den Gruppenmittelwert mit 65-102 % sehr hoch ist. Wenn man also den ADH-Plasmaspiegel einfach mit dem Grad der Hydrierung oder Dehydrierung in Beziehung setzt, lässt sich das regulierende Prinzip, das die Ausschüttung von

ADH in Gang setzt, nicht zur Darstellung bringen. Aus diesem Grunde erfolgte die Gegenüberstellung von ADH-Plasmaspiegel und Serumosmolarität.

Dabei fand sich bei gesunden Normalpersonen eine eindeutige Beziehung zwisch ADH-Plasmaspiegel und Serumosmolarität, die graphisch durch eine Exponentia funktion wiedergegeben werden kann (Abb. 1). Diese Beziehungskurve verläuft zunächst nahezu horizontal (290 mOsm/l), d.h., dass bei Hydrierung eine mini male, individuell verschiedene Abgabe von ADH erfolgt. Steigt die Serumosmo larität stärker an, nimmt auch der ADH-Plasmaspiegel zu (Abb. 2). Der Anstie des ADH-Plasmaspiegels beträgt dabei unterhalb 290 mOsm/l je 1 mOsm/l 2 5 zwischen 300 und 310 mOsm/l etwa 5,2 µE und oberhalb 320 mOsm/l sogar 14 Der niedrigste Wert lag bei 10 µE, der höchste bei 220 µE/ml. Die Serumosmola rität schwankte gleichzeitig je nach dem Grade der Hydrierung oder Dehydrieru zwischen 270-325 mOsm/l. Erst wenn die Osmolarität im ECR hohe Grade annimmt, kommt es auch zu hohen ADH-Plasmaspiegeln, aus denen auf eine erhöhte Stimulierung des Zwischenhirnhypophysenhinterlappen-Systems zu schliessen ist.

Insgesamt können wir aus diesen Versuchen an gesunden Normalpersonen den Schluss ziehen, dass der ADH-Plasmaspiegel sich proportional dem log der Serumosmolarität verhält.

b) Bilanzversuche

Es wurde schon früher darauf hingewiesen, dass dem Adiuretin in der endokrinen Regulation des Wasserhaushaltes eine führende Rolle zukommt. Betrachtet man jedoch die Wirkung des ADH- auf die Gesamtregulation des Wasserhaushaltes, so kann man dem ADH nur eine Teilfunktion hierbei zuerkennen. Die Gesamtregulation des Wasserhaushaltes ist wesentlich komplexer und umfasst noch zahlreiche andere Partialfunktionen.

Es erschien daher wichtig, die Durstversuche durch mehrtägige Bilanzuntersuchungen an fünf Personen bei Trockenkost zu ergänzen. Es war nämlich aufgefallen, dass, wenn auch Serumosmolarität und ADH-Plasmaspiegel miteinander korrelierten, bei den Durstversuchen erhebliche Schwankungen im ADH-Spiegel zwischen den einzelnen Personen auftraten. Diese Schwankungen waren unabhängig von der Dauer des Wasserentzuges und konnten im Durstzustand nicht mit einem spontanen Wechsel der Hydrierung in Zusammenhang gebracht werden. Wir kontrollierten daher bei 75-stündigem Durst an fünf Personen Schwankungen des Gewichts, des Extrazellulärraumes, der Natriumbilanz einschliesslich des berechneten intrazellulären Natriumgehaltes, ferner die Aldosteronausscheidung im 24-Stundenurin, sowie die Grösse der Diurese und der Natriumausscheidung.

m folgenden sei ein charakteristischer Bilanzversuch an einer Versuchsperson zunächst mit den Messwerten dargestellt:

. Messwerte:

	Gewicht		Diurese	desgl.	Serumwerte in mval/l (mOsm/l)			
	kg	kumulat.	ml/min.	gesamt	Na	K	Cl	Osmolar.
Vorperiode	-	-	0,54	880	-	-	-	-
. Dursttag	1,6	1,6	0,37	580	146	4,7	106,5	304
. Dursttag	0,8	2,4	0,36	580	153	5,4	108,5	315
. Dursttag	1,2	3,6	0,20	300	157	4,7	108,5	321
. Dursttag	-	-	0,45	180	146	4,4	102,5	306

. Änderungen im extrazellulären Flüssigkeitsvolumen (Δ E)

Wir hielten uns bei der Berechnung an das Vorgehen von ELKINTON und DANOWSKI:

Änderungen im extrazellulären Flüssigkeitsvolumen werden durch Änderungen in der Cl-Konzentration des extrazellulären Wassers $(Cl)_E$, durch die Bilanz des Cl (bCl) und durch das Volumen des extrazellulären Raumes (E_1) in der folgenden Weise berechnet:

$$E_2 = \frac{E_1 \times (Cl)_{E_1} + bCl}{}$$

$$\Delta E = E_2 - E_1$$

Dabei erhält man $(Cl)_{E_1}$ und $(Cl)_{E_2}$ durch ihre korrespondierenden Werte im Serum, $(Cl)_{S_1}$ und $(Cl)_{S_2}$ durch Verwendung eines Donnan-Faktors von 0,95 und bekommt dann folgende Gleichung:

$$Cl_E = \frac{Cl_S}{0,95 \times (H_2O)_S}$$

wobei $(H_2O)_S$ die Konzentration des Serumwassers in kg/l angibt und mittels der Gesamtkonzentration der Serumproteine berechnet wird. P gibt die Proteinkonzentration in Gramm-% an.

Es ergibt sich dann folgende Gleichung:

$$(H_2O)_S = 0,986 - 0,00745\ (P)_S.$$

Es folgen nun die für den Versuch berechneten Werte:
Serumwassergehalt $(H_2O)_S$:

Gleichung: 0,986 - 0,00745 x g% Eiweiss = $(H_2O)_S$

		gemess. Wert von $(P)_S$	
1. Tag	0,986 - 0,0523	7,02	= 0,9337
2. Tag	0,986 - 0,0565	7,58	= 0,9295
3. Tag	0,986 - 0,0590	7,92	= 0,9270
4. Tag	0,986 - 0,0559	7,50	= 0,9301

Die korrigierte Cl-Konzentration erhält man nach folgender Formel:

$$Cl_E = \frac{Cl_S}{0,95\,(H_2O)_S}$$

Die gemessenen Werte für die Serumkonzentration von Cl und Umrechnung in mEq lauteten folgendermassen:

	Cl_S		mEq.
1. Tag	378	=	106,5
2. Tag	385	=	108,5
3. Tag	385	=	108,5
4. Tag	364	=	102,5.

Setzt man die gefundenen Werte in obige Gleichung ein, so erhält man:

$$Cl_E = \frac{106,5}{0,95\,(0,9337)} = 120$$

Auf die gleiche Weise bestimmt man die übrigen Werte und erhält so:

Cl_E 1. Tag = 120
" 2. Tag = 122,7
" 3. Tag = 123,2
" 4. Tag = 115,9.

Mit den gefundenen Werten von Cl_E kann man nun den Cl-Raum bestimmen, un zwar:

$$E_2 = \frac{E_1 \times (Cl)_{E_1} + b\,Cl}{(Cl)_{E_2}}$$

E_1 wurde dabei mit 15,5 % des Körpergewichtes angenommen = 10,85 l, bCl berechnet man aus Ein- und Ausfuhr des Cl. Die Gleichung lautet dann:

$$E_2 = \frac{10,85 \times 120 - 30}{122,7}$$

Die weiteren Werte für E_2 lauten:

E_2 1. Tag = 10,36 l
" 2. Tag = 9,46 l
" 3. Tag = 9,27 l.

Die Änderung im extrazellulären Raum schliesslich ergibt aus

$\Delta E = E_2 - E_1 = 10,36 - 10,85$ l

ΔE 1. Tag - 0,48 l kumulativ = - 0,48 l
ΔE 2. Tag - 0,90 l " = - 1,38 l
ΔE 3. Tag - 0,19 l " = - 1,57 l.

3. Änderungen, die intra- und extrazelluläres Na betreffen:
Die Berechnung erfolgt nach folgenden Formeln:

$$Na_E = E_2(Na)_{E_2} - E_1(Na)_{E_1}$$

$$Na_1 = bNa - Na_E$$

Hierbei geben E_1 und E_2 das Volumen der extrazellulären Flüssigkeit, Na_E die Konzentration des Natriums im extrazellulären Raum, bNa die extrazelluläre Bilanz des Na, und Na_1 den Wechsel des Ions zwischen intra- und extrazellulärem Raum an. Dabei wird Na_E nach folgender Formel bestimmt:

$$Na_E = \frac{0,95\,(Na)_S}{(H_2O)_S}$$

Na_S gibt die Serumnatriumkonzentration, H_2O die Serumwasserkonzentration an, 0,95 ist der Donnan-Faktor.

Als Endformel erhalten wir somit:

$$Na_E = E_2 \frac{0,95 \times Na_{E_2}}{(H_2O)_{S_2}} - \frac{0,95 \times Na_{E_1}}{(H_2O)_{S_1}}$$

Setzen wir nun die Werte ein, so erhalten wir folgende Ergebnisse:

1. 10,37 x 378,2 - 10,85 x 359,86 = 17,019 mg% = 7,40 mval.
2. 9,46 x 390,4 - 10,37 x 378,2 = 228,75 mg% =-99,5 "
3. 9,27 x 361,8 - 3693,184 = - 339,3 mg% =-147,5 "

Setzen wir die gefundenen Werte von Na_E in folgende Formel ein:

$$Na_I = b\,Na - Na_E,$$

so haben wir das intrazelluläre Na bestimmt:

+ 28,5 - 7,4 = + 21,1 mval
+ 8,0 +99,5 = +107,0 mval
+ 21,8 +147,5 = +169,3 mval.

c) Ergebnisse der Bilanzversuche (Abb. 3)

1. Bei einfachem Wasserentzug für 75 Stunden und einer trockenen Kost erhielt wir für Gewicht- und Wasserverschiebungen im extra- und intrazellulären Ra folgende Ergebnisse:

Versuchsperson	Körpergewichtsverl. %	Extrazellul. Flüssigkeitsverlust (%)	Intrazellul. Flüssigkeitsverlust (kg)
I	5,5	21,4	1,5
II	3,2	1,0	2,47
III	5,1	14,5	2,0
IV	3,0	11,5	1,72
V	4,3	6,0	2,05

Tabelle 2

Aus den Ergebnissen geht hervor, dass im Falle I, III und IV der extrazellulä Wasserverlust den des intrazellulären Raumes übertrifft, In Fall II und V ist dagegen der Wasserverlust des intrazellulären Raumes grösser als der des extr zellulären. Die Gewichtsverluste schwanken insgesamt zwischen 3 und 5,5 %

2. Na im ICR:
Die aus der Natriumbilanz, der Volumenänderung und der Natriumkonzentra tion des ECR abzuleitende Änderung des intrazellulären Natriumgehaltes wei bei Patient I und III eine deutliche Zunahme auf, die doppelt so hoch ist, w bei Fall II. Bei Fall IV und V ist dagegen eine Abnahme des intrazellulären Natriumgehaltes zu verzeichnen.

3. Osmolarität:
Bei Fall I findet sich trotz stärkerer Natriumverschiebung in den ICR ein Osmolaritätsanstieg, der auf die stärkere Wasserverminderung des ECR zurückzuführen sein dürfte. Bei Versuchsperson II dagegen muss man die Abnahme der Osmolarität auf die Natriumverschiebung in den ICR bei praktisch unverändertem Wassergehalt des ECR beziehen. Erst am 4. Tag erfolgt ein Anstieg von Osmolarität und Serum-Natrium. Patient III zeigt eine starke Natriumverschiebung in den ICR, dazu eine stärkere Abnahme des Wassergehaltes des ECR und infolgedessen eine Zunahme der Osmolarität. Patient IV hat bei einem Verlust von 11,5 % an extrazellulärem Wasser und starkem Verlust an intrazellulärem Na einen starken Osmolaritätsanstieg. Patient V verhält sich in diesem Falle wie Patient IV.

4. Serum-Na:
Ein Anstieg des Na-Gehaltes im Serum stellt sich bei allen Versuchspersonen erst bei höchsten Osmolaritätswerten ein. Dieser Anstieg erfolgt meist erst am dritten bis vierten Tag.

5. Adiuretin:
Im Falle I und III steigt der ADH-Wert rasch an, bei Patient II infolge vorübergehender Abnahme der Osmolarität erst am dritten Tage; bei Versuchsperson IV und V ist der Anstieg der ADH-Werte nicht so stark ausgeprägt. Vergleicht man die ADH-Plasmaaktivität mit der gleichzeitig gemessenen Serumosmolarität, so findet sich bei allen Versuchspersonen mit Ansteigen der Osmolarität auch ein Anstieg der ADH-Plasmaaktivität.

6. Diurese:
Die Diurese nimmt in allen Fällen mit zunehmender Dehydration ab. Im Einzelnen fanden wir folgende Werte: Patient I zeigt eine fortschreitende Abnahme der Diuresegrösse von 1420 ml/24 Stunden auf 260 ml/24 Stunden. Bei Patient II besteht von Anfang an eine niedrige Diurese, 460 ml/24 Stunden, die aber während des Osmolaritätsabfalles am zweiten und dritten Dursttag nochmals ansteigt, um am vierten Tage auf 130 ml/24 Stunden abzufallen.
Bei Patient III ist ein ständiger Diureseabfall von 880 ml/24 Stunden auf 180 ml/24 Stunden zu verzeichnen. Patient IV hat anfangs eine hohe Diurese von 1190 ml/24 Stunden, am letzten Tage von 510 ml/24 Stunden. Die Diurese bei Patient V beläuft sich am zweiten Dursttag auf 720 ml/24 Stunden, steigt trotz zunehmender Osmolarität am dritten Tag auf 780 ml/24 Stunden und fällt dann am vierten Tage schliesslich auf 490 ml/24 Stunden ab.

7. Na im Harn:
Die Na-Ausscheidung im Harn nimmt bei allen Patienten am ersten Tag der Durstperiode zu, um gegen Ende der Dehydration auf niedrigere Werte abzufallen.

8. Glomerulusfiltrat:
Das Glomerulusfiltrat bleibt während der viertägigen Durstperiode bei allen Versuchspersonen relativ konstant. Die Glomerulusfiltratmenge beträgt bei den fünf Fällen im Durchschnitt 100 ml/Min/1,73 m^2.

9. Bilanzen für Natrium, Kalium, Chlor: (Abb. 4)
Die Na- und Cl-Bilanz ist im Falle I bis zum 2. Tag negativ und nimmt dann am 3. Tag positive Werte an, die K-Bilanz bleibt während der ganzen Durstperiode negativ, zeigt aber auch rückläufige Tendenz.
Im Falle II sind die Verluste an Elektrolyten ganz gering, die Werte der Na und Cl-Bilanz durchweg positiv, die Kalium-Bilanz erst am 2. und 3. Tag geringfügig negativ.
Versuchsperson III hat eine positive Na-Bilanz bei negativer Cl-Bilanz, die aber gegen Ende der Dehydrationsperiode stark rückläufig ist. Die K-Bilanz bleibt während der Versuchsdauer negativ. Bei den Versuchspersonen IV und V finden wir ein gleichsinniges Verhalten der Na-, Cl- und K-Bilanzen. Die Na- und Cl-Bilanzen sind bis zum 2. bzw. 3. Tag stark negativ, nehmen dann aber rückläufige Tendenz an. Die Kalium-Bilanzen sind in beiden Fällen stark negativ.

VI. BESPRECHUNG.

a) Die Veränderungen des Gesamtwassergehaltes im Durstzustand

Die Veränderungen im Gesamtwassergehalt eines Versuchsobjektes können bei ausreichender Trockenkostnährungsweise am einfachsten mittels des Gewichtsunterschiedes vor und nach Flüssigkeitsentzug festgestellt werden. So ergaben Durstversuche, die LADELL (1947+48) an Menschen durchführte, nach 24 Stunden einen 5 %igen Gewichtsverlust, der sich nach 60 Stunden auf 10 % steigerte. Es trat dabei eine grosse körperliche Schwäche ein, die geistigen Funktionen der Versuchspersonen bleiben jedoch intakt. In einer längeren Versuchsperiode von 84 Stunden erhielten McCANCE, YOUNG und BLACK (1944) bei Dehydration von 12 Personen einen Gewichtsverlust von 4-7 %. Die gleichen Autoren erzielten bei zwei weiteren Versuchspersonen bei dreitätigem, bzw. viertägigem Flüssigkeitsentzug Körpergewichtsverluste von 3,8 kg. ROBINSON (1956) liess vier junge Männer in einer heissen Atmosphäre 24 Stunden dursten und konnte in den ersten vier Stunden einen Gewichtsabfall von 3-4 % feststellen. Im weiteren Verlauf des Experimentes trat kein weiterer Gewichtsabfall auf.

Auch die von LEARD und FREISS (1949) an vier normalen Versuchspersonen durch

geführten Dehydrationsexperimente über einen Zeitraum von vier Tagen ergaben Gewichtsverluste von 2,1 - 2,9 kg. Bei Verwendung anderer Versuchsobjekte, z.B. Hunden, konnten ähnliche Ergebnisse erreicht werden. KANTER (1953) setzte Hunde einer heissen Atmosphäre aus und erhielt in der ersten Stunde Gewichtsverluste von 1,5 %, die in den folgenden Stunden weiter linear anstiegen. Unter gleichen Versuchsbedingungen konnten BARKER, ADOLPH und KELLER (1953) unter Flüssigkeitsentzug für 3-6 Stunden bei Hunden einen 5 %igen Gewichtsverlust konstatieren. Auch Ratten wurden zu Dehydrationsversuchen herangezogen; bei ihnen erzielten ADOLPH, BARKER und HOY (1954) bei Wasserentzug für 6-48 Stunden einen Gewichtsverlust von 6-19 %.

Stellen wir den Ergebnissen der genannten Autoren unsere eigenen gegenüber, so zeigt sich, dass unsere Werte mit denen von Mc CANCE, BLACK und YOUNG, LEARD und FREISS recht gut übereinstimmen. Naturgemäss ist der Gewichtsverlust bei forcierter Dehydration - wie sie ROBINSON, KANTER, BARKER, ADOLPH und KELLER anwandten - in einer kürzeren Zeitspanne erreicht. Ein 10 % iger Gewichtsverlust (LADELL) konnte von uns bei keiner Versuchsperson festgestellt werden.

b) Wasserverschiebungen im intra- und extrazellulären Raum

Unterzieht man die Verluste des Gesamtkörperwassers einer näheren Differenzierung, so muss man die Wasserverluste auf den intra- und extrazellulären Raum beziehen. Dabei sind die Wasserverluste der beiden Räume von verschiedenem Ausmasse und von mehreren Faktoren abhängig.
Bei BLAND (1956) finden sich folgende Angaben:
Wird die Zufuhr an Wasser eingestellt, so werden die Wasserreserven des Körpers langsam aufgebraucht, da täglich etwa 600-1000 ml Wasser durch die obligatorischen Verluste durch Haut und Lungen dem Körper verloren gehen. Diese Wasserverluste betreffen zunächst einmal den extrazellulären Raum. Die Na-Konzentration steigt und - da Na das Hauptkation im extrazellulären Raum darstellt - mit ihm die Osmolarität. Die Folge davon ist, dass nach osmotischen Gesetzen eine Wasserverschiebung vom intra- in den extrazellulären Raum erfolgt. Ein stärkerer Volumenverlust des extrazellulären Raumes - insbesondere des Plasmas - wird hierdurch verhindert. Bei weiter fortschreitender Dehydration soll die sog. "Dehydration reaction" in Gang gesetzt werden, d.h. es erfolgt infolge Zellstoffwechselstörungen mit Eiweisskatabolismus die Ausscheidung von Kalium aus dem intrazellulären Raum. Dadurch wird die Anzahl der osmotisch wirksamen Partikel im intrazellulären Raum herabgemindert, die des extrazellulären Raumes gehoben und es erfolgt ein weiterer Übergang von Wasser aus dem intrazellulären in den extrazellulären Raum. Das Kalium wird dann vermehrt durch die Nieren aus-

geschieden. Jede Dehydration ist also mit Elektrolytverlusten verbunden, wodu die Isotonizität der verschiedenen Flüssigkeitsräume gewährleistet wird.

Auch ELKINTON und DANOWSKI (1955) beschrieben die Wasserverschiebunger vom intra- in den extrazellulären Raum in gleicher Weise. KANTER (1953) füh an Hunden Dehydrationsexperimente in einem heissen Raum durch und erhielt folgende Ergebnisse:

Kurze Perioden schneller Dehydration betreffen hauptsächlich den extrazellulä Raum, längere beide Räume. Einige Zahlen sollen dies veranschaulichen. Inne halb von zwei Stunden verloren die Hunde 7 % ihres extrazellulären und nur 1,, ihres intrazellulären Wassergehaltes. Bei vier Stunden lauten diese Werte 10,5 und 4,2 %, bei sieben Stunden 17,7 % und 9,2 %.

Die angeführten Werte zeigen, dass der Verlust an intrazellulärem Wasser im Verlaufe des Durstexperimentes in starkem Masse zunimmt. LEARD und FREIS (1949) führen bei Dehydration von vier normalen Versuchspersonen über vier Ta einen extrazellulären Wasserverlust von durchschnittlich 0,6 - 2,4 Litern und einen intrazellulären Verlust von 0,5 - 2,2 Litern an. Auch hier zeigt sich, dä im Verlaufe längerer Dehydration der intrazelluläre Raum stark am allgemeine Wasserverlust beteiligt ist, und dass beide Räume eine starke Reduzierung ihres Volumens durchmachen. Aufgrund ihrer Versuche kamen WINKLER und Mitarbe ter (1944) zu dem Schluss, dass in den ersten 48 Stunden der extrazelluläre Was serverlust dominiert, später der des intrazellulären Raumes. Dies stimmt mit de vorhergesagten überein.

Prüfen wir hinsichtlich der Frage, ob der intrazelluläre oder extrazelluläre Raur bei Dehydration stärker vom Wasserverlust betroffen ist, unsere eigenen Ergebni se, so kommen wir zu unterschiedlichen Befunden. Bei den Versuchspersonen I, III und IV ist der extrazelluläre Wasserverlust eindeutig grösser als der des intra zellulären Raumes, bei Fall II und V ist es umgekehrt. Die Wasserverschiebung werden also bei den einzelnen Personen durchaus nicht in der gleichen Weise re guliert. Im Einklang damit stehen auch die anderen Messergebnisse. So findet sich bei Fall I ein Ansteigen der Serumosmolarität, das bei starker Verschiebun von Na in den intrazellulären Raum auf den starken Wasserverlust des extrazell lären Raumes zurückgeführt werden kann. Bei Patient II dagegen kann man ein fast unverändertes Wasservolumen des extrazellulären Raumes beobachten, die Osmolarität nimmt sogar ab, die Konzentration von Na im intrazellulären Raur zu. Die Abnahme der Osmolarität dürfte in der Abwanderung von Na in den int zellulären Raum bei fast gleichbleibendem extrazellulären Wasservolumen ihre Erklärung finden. Nach unseren Beobachtungen erscheint die Wasserhaushaltsre gulierung, wie sie der pyknische Patient II aufweist, die günstigere, denn sein subjektives Befinden war am Ende der Durstperiode ausgezeichnet, während die

sthenische Versuchsperson I zu dieser Zeit eine nahezu psychotische Verhaltens-
eise aufwies. Demnach scheinen Personen, die Wasserverluste im Durst mehr
us dem intrazellulären Wasserreservoir ersetzen und ihre Elektrolytverluste gering
alten, einer Durstperiode eher gewachsen zu sein, als solche, die vorwiegend
as Wasservolumen des extrazellulären Raumes reduzieren und dazu noch starke
erluste an Elektrolyten erleiden. Die übrigen Versuchspersonen wiesen eine sol-
he divergente Verhaltensweise nicht in diesem ausgeprägten Masse auf und las-
en sich nur bedingt diesen beiden entgegengesetzten Reaktionstypen zuordnen.
o zeigen Versuchsperson III und V ein ähnliches Reaktionsgeschehen wie Ver-
uchsperson I und Versuchsperson IV wie II.

nsgesamt zeigt der Verlust an Körperwasser während einer 3-4tägigen Durstperio-
e ein lineares Ansteigen und betrifft sowohl den intra- wie auch den extrazellu-
ären Raum. Wir stimmen hierin mit den zuvor beschriebenen Ergebnissen anderer
utoren überein.

ie Wasserverschiebungen vom intrazellulären in den extrazellulären Raum und
mgekehrt werden nun wiederum durch wichtige Regulationsmechanismen bewerk-
elligt.

) Wasser- und Elektrolytverschiebungen zwischen Zelle
und Interstitium, das Verhalten von osmotischem Druck
und Osmolarität im Extrazellulärraum.

ach BLAND (1956) werden im frühen Stadium der Dehydration zunächst Na und
l-Ionen mit dem Körperwasser ausgeschieden. Nach etwa 36-48 Stunden steigt
doch die Rückresorption von Na und Cl-Ionen durch die Niere an und damit ihre
onzentration im extrazellulären Raum. Die Folge davon ist eine Erhöhung des
motischen Druckes und ein entlang dem osmotischen Gradienten erfolgender
asserübertritt aus dem intra- in den extrazellulären Raum. Bei fortschreitender
siccose soll die sogenannte "dehydration reaction" in Erscheinung treten, die
rch einen Übertritt des Kaliums aus dem intrazellulären in den extrazellulären
um charakterisiert ist und so die intrazelluläre Ionenkonzentration herabsetzt.
ie daraus resultierende Erhöhung der extrazellulären Ionenkonzentration und so-
it des osmotischen Druckes soll einen weiteren Wassertransport aus dem intrazel-
lären in den extrazellulären Raum bewerkstelligen. Das Kalium selbst wird in
höhtem Masse durch die Nieren ausgeschieden. Auch ELKINTON und TAFFEL
942) stellten in ihren Versuchen eine erhöhte Ausscheidung von Kalium fest und
zogen sie auf die Wasserverschiebung vom Intra- in den Extrazellulärraum.

ne spätere Arbeit des gleichen Autors (ELKINTON 1948) weist ebenfalls auf die
nahme an zellulärem Kalium bei Dehydration oder Hypertonizität hin, die beim
nde mehr als 10 mval, beim Menschen 25 mval betrug. Dieses Absinken des

zellulären Kaliums ging jedoch ohne Ansteigen im extrazellulären Kaliumgeh vor sich, da das aus den Zellen frei gewordene Kalium sogleich durch die Nie ausgeschieden wurde.

GAMBLE (1947) fand, dass bei Dehydration, d.h. bei Abgabe von einem Liter Wasser aus dem intrazellulären Raum 166 mval/l Kalium (6,5 gr) und als Anio wahrscheinlich Phosphat aus den Zellen frei werden.

BLACK und Mitarbeiter (1944) konnten bei Bilanzstudien an durstenden Versuch personen ein Ansteigen von Na und Cl im Plasma feststellen, während der Geh an Kalium abnahm; gleichzeitig stieg die Ausscheidung von Kalium im Urin a Die Bilanzen für Na und Cl wiesen eine geringfügige Retention auf, die für Kalium war negativ. WILEY und WILEY hatten vom Studium der Mineralbilan an Männern mit beschränkter Wasserzufuhr für 6 Tage schon 1933 fast gleiche Ergebnisse mitgeteilt.

Bei gleichem Vorgehen fanden WINKLER und seine Mitarbeiter (1944) einen ge ringfügigen Anstieg der Serumnatrium- und Cl-Konzentration, während die Ka liumkonzentration keine Veränderungen aufwies.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von RIECKER (1957), der den Wasser- und Elektrolytgehalt der Erythrozyten unter verschiede nen klinischen Bedingungen untersuchte und bei Wasserentzug für 24 Stunden ei signifikante Verminderung des intrazellulären Wassergehaltes und eine Zunahm der Na-Konzentration feststellte.

Als Folge der Wasserverluste aus dem extrazellulären Raum und dem darauffolg den Anstieg der Na-Konzentration resultiert der Anstieg der Osmolarität. Die Untersuchungen von LEAF und MAMBY (1951 und 1952) sowie von WEST, TRÄ GER und KAPLAN (1955) bestätigen diese Annahme.

Vergleichen wir nun die Ergebnisse unserer Bilanzversuche mit denen der oben genannten Autoren, so zeigt sich in drei Fällen eine Zunahme der Na-Konzentr tion im intrazellulären Raum, was recht gut mit den Untersuchungen von RIECK übereinstimmt. Die Serumnatriumkonzentration nahm dagegen vorübergehend i drei Fällen ab, um erst gegen Ende der Dehydrationsperiode höhere Werte zu e reichen. Die oben angeführten Beispiele anderer Autoren wiesen ebenfalls nur eine geringe Zunahme der Natrium-Konzentration im Serum auf und stehen mi unseren Befunden in Einklang. Bei sämtlichen Versuchspersonen fanden wir neg tive Kaliumbilanzen, wie sie auch die anderen Untersucher schildern. Auch stimmt der Anstieg der Serumosmolarität bei allen unseren Versuchen mit den Mitteilungen von LEAF und MAMBY, sowie mit WEST und Mitarbeitern überei

Der Hydrationszustand der Zellen wird also im Durst massgeblich durch den eff tiven osmotischen Druck der Extrazellulärflüssigkeit beeinflusst, der sich aus d

Summe der osmotischen Partialdrucke derjenigen Stoffe zusammensetzt, die die Zellwand nicht frei permeiren können; das sind in erster Linie die Elektrolyte. Nimmt nun das Wasservolumen der extrazellulären Flüssigkeit während einer Dehydrationsperiode ab, so steigt die effektive osmotische Konzentration in diesem Raum an. Erfolgt ein solcher Anstieg in der Serumnatriumkonzentration, so kommt es aus osmotischen Gründen zu einer Nettowasserauswanderung aus der Zelle in den extrazellulären Raum. Allerdings ist dieser Wasseraustausch etwas komplizierter, da die Zellwand nicht als einfache osmotische Membran in Erscheinung tritt, sondern bei den Wasserverschiebungen auch aktive, d.h. stoffwechselabhängige Elektrolytverschiebungen vom Intra- in den Extrazellulärraum stattfinden.

Um nun die Osmolarität nicht auf Werte ansteigen zu lassen, die den normalen Ablauf des Zellstoffwechsels bedrohen würden, ist die Wasserkonservierung durch das antidiuretische Hormon von ausserordentlicher Bedeutung.

d) Veränderungen der ADH-Produktion.

GILMAN und GOODMAN (1937) vermuteten als erste eine quantitative Beziehung zwischen ADH-Ausfuhr und der Tonizität des Plasmas, da sie nach reichlicher Kochsalzzufuhr eine vermehrte Ausscheidung antidiuretischer Substanzen im Urin fanden. 1945 schlossen dann CHAMBERS, MELVILLE, HARE und HARE aus ihren Versuchen mit hypertonischen Lösungen von Kochsalz, Natriumsulfat und Harnstoff, dass die Ausscheidung von ADH im Urin und das Auftreten einer Diuresehemmung nicht durch einen bestimmten Stoff im Plasma, sondern durch die Steigerung der Plasmaosmolarität und der daraus resultierenden Ausschüttung von ADH verbunden ist. VERNEY hat dann in seinen Versuchen mit verschiedenen hypertonischen Lösungen gleicher osmotischer Konzentration, die er Hunden in die Carotis interna injizierte, ebenfalls eine Hemmung der Urinproduktion hervorrufen können, die aber bei intravenöser Injektion ausblieb. Verwendete er Tiere mit Hypophysenstieldurchtrennung zu den gleichen Versuchen, so blieb eine Reaktion aus. Er schloss aus seinen Versuchen, dass im Bereich des Hypothalamus sog. Osmorezeptoren lokalisiert sind, die bei Anstieg des osmotischen Druckes eine vermehrte Ausschüttung von ADH aus dem Hypophysenhinterlappen bewirken.

Eine quantitative Bestimmung der nach einer Dehydrationsperiode im menschlichen Plasma vorhandenen ADH-Menge versuchten 1950 LLOYD und LOBOTSKY mit der Methode nach BIRNIE. Sie stellten fest, dass das menschliche Serum (1 ccm) gewöhnlich 5 µE ADH enthält. Die grösste antidiuretische Aktivität soll dabei nach einer Dehydration von 12 Stunden auftreten. Untersuchungen, die LEWIS (1953) bei gleichen Versuchsbedingungen anstellte, ergaben einen ADH-Spiegel im menschlichen Plasma, der etwa 2 µE Pitressin/ml entsprach.

In früheren Experimenten kommt der gleiche Autor zu dem Schluss, dass etwa 10 µE ADH pro Stunde in den Blutkreislauf freigesetzt werden, da im Urin ungefähr eine µE an ADH erscheint. Diese Angabe erscheint ihm im Bereich des Möglichen zu liegen, da 1951 CHALMERS, PAVAN und LEWIS bei intravenösen Infusionen mit 6 µE Pitressin pro Stunde und pro kg eine Hemmung der Wasserdiurse innerhalb von 10 Minuten fanden. Sie nahmen damals an, dass der Gehalt an ADH auch nach einer langen Dehydrationsperiode sehr gering ist und errechneten für eine 18stündige Dehydrationsperiode einen ADH-Gehalt von 20 µE im Serum. LEAF (1952) konnte zwar im Plasma von Hunden, die für 24-48 Stunden einer Durstperiode unterzogen wurden, bei ansteigender Serumosmolarität antidiuretische Substanzen feststellen, vermochte jedoch nicht, quantitative Angaben zu machen. Im menschlichen Plasma konnte er überhaupt keine antidiuretische Aktivität nachweisen. Nach Versuchen, die SHANNON und LAUSON (1957) an Hunden und an Menschen durchführten, ist die Sekretionsmenge an ADH equivalent einer intravenösen Gabe von Pitressin, die zwischen 0,1 und 0,7 µE pro Stunde und kg Körpergewicht schwankt. Schliesslich seien noch die Ergebnisse von CHARVÁT und HOLEČEK (1957) angeführt, die nach einer i.v. Injektion von 15 %iger Na-Cl-Lösung im menschlichen Serum eine ADH-Aktivität von 11-23 µE pro ml Serum feststellten. Als Testtiere benutzten sie Wistar-Ratten entsprechend der Methode von DICKER und BOURA.

Diese Übersicht zeigt, dass die im menschlichen Plasma vorhandenen Adiuretinmengen mit der bisherigen Methodik schwer zu bestimmen und die Ergebnisse der angeführten Autoren uneinheitlich sind. Ausserdem liegen keine Ergebnisse über gleichzeitig durchgeführte Serumosmolaritätsuntersuchungen vor.

Daher lassen sich in dieser Frage unsere Ergebnisse nur bedingt mit denen anderer Autoren vergleichen,da - wie unsere Ergebnisse zeigen - der ADH-Plasmaspiegel nicht einfach mit dem Grad der Dehydration in Beziehung gebracht werden darf. Der Grund dafür ist die relativ hohe Streuung der ADH-Einzelwerte bei den einzelnen Personen, die mit einer vergleichbaren Streuung der extrazellulären Osmolarität einhergeht, welche den eigentlichen Parameter für die Regulation des Wasserhaushaltes darstellt. Man muss daher den ADH-Plasmaspiegel der jeweiligen Serumosmolarität zuordnen und erhält dann eine signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Faktoren.

Bei unseren Bilanzuntersuchungen wird diese Beziehung am deutlichsten bei den Versuchspersonen I und II. Versuchsperson I zeigt bei langsam ansteigender Serumosmolarität auch ein stetes Ansteigen der ADH-Produktion, während bei Versuchsperson II bei zunächst abnehmender Serumosmolarität auch die ADH-Aktivität keine Zunahme zeigt. Erst am vierten Tag steigt mit der Serumosmolarität auch die ADH-Produktion auf hohe Werte. Aber auch die übrigen Versuchspersonen zeigen die Zuordnung der ADH-Plasmaspiegel zur Serumosmolarität. Im al

gemeinen beträgt der Anstieg des ADH-Plasmaspiegels unterhalb 290 mOsm/l je mOsm/l 2,5 µE, zwischen 300 und 310 mOsm/l etwa 5,2 µE und oberhalb 320 mOsm/l ungefähr 14 µE.

e) Veränderungen des Glomerulusfiltrates, der Diuresegrösse, Konzentrationszunahme des Urins

Bei Versuchen, die CHANCE, YOUNG und BLACK (1944) an 12 Versuchspersonen durchführten, verminderte sich die glomeruläre Filtrationsmenge während einer Dehydrationsperiode von 3-4 Tagen nur geringfügig. Verwertbare Veränderungen stellten sich erst dann ein, wenn die Personen über 7 % ihres Körpergewichtes verloren hatten. Auch LEWIS (1953) konnte in seinen Experimenten mit Pitressininfusionen keinen Effekt auf die glomeruläre Filtrationsrate feststellen. Zu gleichen Ergebnissen kamen MURPHY und STEAD Jr. (1951) und HOLLANDER, WILLIAMS, FORDHAM und WELT (1957). Wir dürfen also aus den Experimenten der genannten Autoren folgende Schlüsse ableiten:

1. Ansteigende ADH-Aktivität des Serums hat keinen Einfluss auf die glomeruläre Filtrationsmenge.
2. Die glomeruläre Filtrationsmenge wird während einer Dehydrationsperiode fast konstant gehalten und sinkt erst bei extremen Körperwasserverlusten.
3. Das Absinken des Urinvolumens, wie es für Dehydrationszustände charakteristisch ist, muss andere als glomeruläre Gründe haben, zumal gleichzeitig die Harnkonzentration ansteigt.

Die Glomerulusfiltrationsmengen, die wir mittels der endogenen Kreatininclearance bei unseren Versuchspersonen massen, zeigten ebenfalls nur geringfügige Schwankungen, keineswegs aber eine Abnahme und bestätigen die Untersuchungsbefunde der angeführten Autoren.

Es ist eine, schon seit langem feststehende Tatsache, dass sich die Urinmenge bei Durstzuständen ganz erheblich verringert. Nach LASHMET und NEWBURG (1932) ist das Urinvolumen bei einer Wasserzufuhr von weniger als 1500 ml pro Tag klein, aber auch bei völligem Wasserentzug wird etwas Urin zur Ausscheidung der harnpflichtigen Endprodukte aus dem Eiweisstoffwechsel produziert. Dieser Urin ist hoch konzentriert und enthält 6-8 gr an gelösten Stoffen pro 100 ccm. COLLER und MADDOCK (1935) stellten fest, dass die gesamten gelösten Stoffe, die pro Tag ausgeschieden werden, etwa 35-40 gr betragen. Für die Elimination dieser Stoffe müssen bei maximaler Harnkonzentration vom Körper mindestens 550 ccm Wasser zur Verfügung gestellt werden. CHESLEY fand 1938, dass die von der Niere auszuscheidenden Substanzen bei einem Urinvolumen von 21-30 ccm/Stunde immer im gleichen Ausmasse konzentriert werden. Dies soll die maximale Konzentrationsleistung der Niere darstellen, so dass die Menge der Substanzen die ausgeschieden werden müssen, das minimale Urinvolumen determinieren. In

der Arbeit von BLACK, McCANCE und YOUNG (1944) schwankten die tägliche Urinvolumina während der Dehydrationsperiode zwischen 235 und 864 ccm/Tag d.h. zwischen 0,23 und 0,59 ccm/Min.

Weitere Zahlenangaben finden sich bei NADAL, PEDERSON und MADDOCK, d bei einer Versuchsperson ein 24-Stunden-Urinvolumen von 409 ccm fanden, un bei COLLER und MADDOCK, deren Versuchsperson nur 273 ccm/24 Stunden aus schied. Die Urinvolumina unserer eigenen Versuchspersonen bleiben teilweise noch ganz erheblich unter den oben angegebenen Werten. So sank die Urinausscheidung bei Fall II bei auf Werte von 130 ccm/24 Stunden ab.

Im allgemeinen nahmen die Urinvolumina mit der Dauer der Dehydration progredient ab. Der gelegentliche Diureseanstieg am letzten Dursttag ist bei maximaler Harnkonzentrierung durch eine Zunahme der Harnfixa im Gefolge des durstbedingten Gewebskatabolismus zu erklären.

f) Ausscheidung von Elektrolyten im Urin

In unseren Versuchen zeigt sich zunächst bei allen Versuchspersonen ein Ansteigen in der Ausscheidungsmenge von Na am 1. Tag, mit einem deutlichen Rückgang am 2. und 3. Tag der Dehydrationsperiode. Gleiche Ergebnisse fanden sich bei WINKLER und Mitarbeitern.

Die Bilanzen für Na, K und Cl zeigen bei den einzelnen Versuchspersonen jedoch ein unterschiedliches Verhalten. Bei Fall I ist die Na-Bilanz am 2. Tag wohl noch negativ, deutet aber darauf hin, dass eine vermehrte Rückresorption stattgefunden hat. Genauso verhält sich die Bilanz für Cl. Am 3. Dursttag zeigen beide positive Werte, d.h. das mit der Nahrung zugeführte Na und Cl wurde zum grössten Teil im Körper zurückbehalten. Die Kaliumbilanz blieb dagegen während der ganzen Durstperiode negativ. Bei Fall II sind im Gegensatz zu Fall I die Bilanzen für Na und Cl von vornherein positiv, aber auch hier ist die Kaliumbilanz negativ. Im Falle III ist die Na-Bilanz gleich positiv, die Bilanz für Cl am 2. T stark negativ, um am 3. Tag wieder auf niedere Werte abzufallen. Die Bilanz für Kalium blieb auch hier während des ganzen Versuches negativ. Fall IV und V zeigten ein gleichsinniges Verhalten zu Fall I.

Das Verhalten der Elektrolytbilanzen während einer Durstperiode, d.h. die vermehrte Ausscheidung von Kalium und die Na- und Cl-Retention findet seine Erklärung, wenn man die Einwirkung eines weiteren Hormones mit Angriffspunkt im Tubulussystem berücksichtigt, nämlich die des Aldosterons. Dieses Hormon hat, wie GAUNT, RENZI und CHART (1955), und GROSS (1956) zusammenfassend berichteten, einen natriumretinierenden und einen kaliumeliminierenden Effekt. Schaltet man die Nebenniere aus, so sinken die Natriumbestände des Körpers ab während die Kaliumbestände ansteigen. Natriumentzug und Kaliumzufuhr führen

nach WOLFF (1958) und LUETSCHER (1956) zum Ansteigen der Aldosteronproduktion, während vermehrte Natriumzufuhr oder Kaliumentzug die Aldosteronproduktion senken. Man darf sich also den Mechanismus der Na-Retention und der Kaliumelimination folgendermassen vorstellen:

Bei Reduzierung des extrazellulären Wasservolumens steigt die Osmolarität und damit die Ausschüttung von ADH. ADH bewirkt, dass das im Glomerulus abfiltrierte Wasser in verstärktem Masse rückresorbiert wird und die osmotischen Konzentrationen der Körperflüssigkeiten wieder der Norm angenähert werden, allerdings geht anfangs noch verhältnismässig viel Na verloren. Um die Na-Bestände des Körpers und mit ihnen das Körperwasservolumen aber nicht weiter absinken zu lassen, setzt nun zeitlich etwas später die Wirkung des Aldosterons ein, das eine Na-Retention bewirkt und damit ebenfalls der Wasserkonservierung dient, da im Gefolge des Na auch Wasser rückresorbiert wird. Hinsichtlich der Bewahrung des Volumens der Körperflüssigkeiten wirken also die beiden Hormone Adiuretin und Aldosteron synergistisch.

So zeigen die vorstehenden Ergebnisse am Beispiel des Durstversuches, dass sowohl auf Grund der Messwerte zur Beurteilung einzelner wichtiger Faktoren, welche an der endokrinen, metabolischen und physikalischen Regulation des Wasserhaushaltes im Organismus beteiligt sind als auch auf Grund ihrer synoptischen Betrachtung weitgehende Einblicke in diese Steuerungsvorgänge möglich sind, die in letzter Zeit vor allem durch die Analyse der endokrinen Regelmechanismen vertieft wurden.

VII. ZUSAMMENFASSUNG.

1. Zur Untersuchung des ADH-Plasmaspiegels wurden drei Versuchsgruppen gebildet, von denen die erste weder in der Nahrungsaufnahme noch in der Wasserzufuhr beschränkt wurde, die zweite mit 750-1500 ml Wasser per os hydriert und die dritte einer Dehydration von 8-75 Stunden ausgesetzt wurde. Die gefundenen ADH-Plasmaspiegel wurden der Serumosmolarität gegenübergestellt, da das die Ausschüttung des ADH regulierende Prinzip nicht zur Darstellung gebracht werden konnte, wenn der ADH-Plasmaspiegel nur mit dem Grade der Hydrierung in Beziehung gesetzt wurde.
Dabei fand sich, dass sich der ADH-Plasmaspiegel proportional dem log der Serumosmolarität verhält. Damit wurde die schon früher vermutete Beziehung zwischen ADH-Plasmaspiegel und Serumosmolarität erstmals eindeutig nachgewiesen.
Dieses Verhalten von Serumosmolarität und ADH-Plasmaspiegel wurde bei Bilanzversuchen, die zur Ergänzung an fünf Versuchspersonen durchgeführt wurden, bestätigt.

2. Durch unsere Bilanzversuche konnte festgestellt werden, dass die Wasserverluste während einer Dehydrationsperiode bei den einzelnen Versuchspersonen entweder den intrazellulären Raum oder den extrazellulären Raum stärker betrafen. Dabei schienen Personen, die den Wasserverlust hauptsächlich aus dem intrazellulären Raum ersetzten und ihre Elektrolytverluste gering hielten, die Durstperiode wesentlich besser zu überstehen, als solche, die vorwiegend das Wasservolumen des extrazellulären Raumes reduzierten und dazu noch starke Verluste an Elektrolyten hatten.

3. Der Dehydrationszustand der Zellen wird im Durst massgeblich vom effektiven Druck der Extrazellulärflüssigkeit beeinflusst, der sich aus der Summe der osmotischen Partialdrucke derjenigen Stoffe zusammensetzt, die die Zellwände nicht frei permeiren können, das sind in erster Linie die Elektrolyte. Die effektive osmotische Konzentration steigt im extrazellulären Raum an, wenn ihn stärkere Wasserverluste betreffen, da dann die Serumnatriumkonzentration ansteigt und aus osmotischen Gründen eine Auswanderung von Wasser aus dem intra- in den extrazellulären Raum erfolgt.

4. Während der Wasserverschiebungen vom intrazellulären in den extrazellulären Raum kommt es zu charakteristischen Ionenwanderungen. Im frühen Stadium der Dehydration gehen dem Körper zunächst Na und Cl-Ionen mit dem Körperwasser verloren. Nach etwa 36-48 Stunden steigt jedoch die Rückresorption von Na und Cl durch die Niere an und damit ihre Konzentration im extrazellulären Raum. Bei fortschreitender Exsiccose wird ein besonderer Mechanismus in Gang gesetzt, durch den Kalium aus dem intrazellulären Raum in den extrazellulären Raum übertritt. Durch diese Ionenwanderungen kommt es zur Erhöhung des osmotischen Druckes im extrazellulären Raum und damit zu einem weiteren Wassertransport aus dem intrazellulären in den extrazellulären Raum. Dieses Verhalten der Ionen konnte durch unsere Versuche klar dargestellt werden.

5. Während der Durstperiode traten bei allen Versuchspersonen erhebliche Gewichtsverluste auf, die zwischen 3,0 und 5,5 % schwankten. Dieser Gewichtsverlust ist Ausdruck des starken Wasserverlustes.

6. Das Glomerulusfiltrat bleibt während der Durstperiode bei allen Versuchspersonen relativ konstant. Dieses Verhalten ist durchaus verständlich, da die Wasserrückresorption durch die Einwirkung des ADH erst im Tubulussystem erfolgt.

7. Die Diurese nahm bei fortschreitender Dehydration zunehmend ab. Dieses Verhalten ist durch die erhöhte Rückresorption von Wasser im distalen Tubulus aufgrund der Einwirkung von ADH zu verstehen.

VIII. LITERATUR.

ABEL, J.J.; Bull. J. Hopkins Hosp. 35 : 305 (1924)

ADOLPH, E.F., BARKER, J.P. und HOY, P.A.,
Am. J. Physiol. 178 : 538 (1954)

AMES, R.G. und VAN DYKE, H.B.,
Proc. Sox. Exper. Biol. & Med. 76 : 516, (1951)

BARGMANN, W., Klin. Wschr. 617 (1949)

BARGMANN, W., Z. Zellforschg. 34 : 610, (1949)

BARGMANN, W., und SCHARRER, E.,
Am. Scientiest 39 : 255 (1951)

BARGMANN, W., Verhandlungen der Anatom. Ges. auf der 51. Vers.
in Mainz, (1953)

BARKER, J.P., ADOLPH, E.F. und KELLER, A.D.,
Am. J. Physiol. 173 : 233 (1953)

BIRNIE, J.H., EVERSOLE, W.J., BOSS, W.R., OSBORN, C.M. und GAUNT, R.,
Endocrinol. 47 : 1 (1950)

BLACK, D.A., Lancet I : 353 (1953)

BLACK, D.A., Mc.CANCE, R.A., YOUNG, W.F.W.,
J. Physiol. 102 : 406 (1944)

BLAND, J.H., Americ. J. of Clin. Pathol. 23 : 1070-1081 (1953)

BLAND, J.H., Disturbances of Body Fluids, Philad./London (1956)

BRUNN, F.Z. ges. Exper. Med., 25 : 170, (1921)

BUCHBORN, E., ges. exper. Med. Bd. 125 : 614-625 (1955)

BUCHBORN, E., Pflügers Arch. ges. Physiol. 262 : 377 (1956)

BUCHBORN, E., Klin. Wschr., 953 (1956)

BUCHBORN, E., KOCZOREK, Kh.R., und WOLFF, H.P.,
Klin. Wschr. 452 (1957)

BUCHBORN, E., Klin. Wschr., 717 (1957)

BUCHBORN, E., Dtsch. Med. Wschr., 83, 2135, (1958)

BURN, J.H., Quart. J. Pharm. & Pharmacol. 4: 517 (1931)

McCANCE, R.A. und YOUNG, W.F., BLACK, D.A.,
J. Physiol. 102 : 415 (1944)

McCANCE, R.A., J. Physiol. 104 : 196 (1945)

CHALMERS, T.M., LEWIS, A.A.G. und PAWAN, G.L.,
J. Physiol. 112 : 238, (1951)

CHALMERS, T.M., LEWIS, A.A.G., PAWAN, G.L.,
J. Physiol. 117 : 218, (1952)

CHARVÁT, J. und HOLEČEK, V.,
Endokrinologie, 34 : 162 (1957)

CHAMBERS, G.H., MELVILLE, E.V., HARE, S. und HARE, K.,
Am. J. Physiol. 144 : 311 (1945)

CHESLEY, L.C., J. Clin. Invest., 17 : 591, (1938)

COLLER, F.A., und MADDOCK, W.E.,
Ann. Surg. 102 (1947)

CONNOR, O.W.M., Proc. Roy. Soc. Med. 41 : 666 (1948)

COREY, F.L., und BRITTEN, S.W.,
Am. J. Physiol. 133 : 511 (1941)

CROXATTO, H., ANDRADE, F., und BARNAFI, L.,
Acta Physiol. Latinoamer. 2/3 : 142 (1952)

DARROW, D.C., und YANNET, H.,
J. of Clin. Invest. 14 : 266 (1935)

DEANE, N.M., SCHREINER, G.E. und ROBERTSON, J.S.,
J. Clin. Invest. 30 : 1463 (1951)

EDELMANN, I.S., und CARDOZO, R.H.,
J. Clin. Invest. 31 : 280 (1952)

ELIASSEN, E., und JORGENSEN, C.B.,
Acta physiol. scand. (23 : 143, (1951))

ELKINTON, J.R. und TAFFEL, M.,
J. Clin. Invest. 21 : 787 (1942)

ELKINTON, J.R. und DANOWSKI, R.S., WINKLER, A.W.,
J. Clin. Invest. 27 : 74 (1948)

LKINTON, J.R., WINKLER, A.W., und DANOWSKI, T.S.
J. Clin. Invest. 25 : 120, (1946)

LKINTON, J.R. und DANOWSKI, T.S.,
The body fluids, Baltemore, (1955)

RSPANNER, V. und OTTOLENGHI, A.,
Arch. internat. Pharmacodyn. 93 : 177, (1953)

RSPANNER, V., und SALA, G.,
Brit. J. Pharmacol. Chemother. 9 : 31 (1954)

WER, R.F., J. Exp. Biol. 28 : 369 (1951)

RIEDBERG, C.K., HALPERN, M. und TAYMOR, R.,
J. Clin. Invest. 31 : 1=74 (1952)

ILMANN, A. und GOODMAN, L.,
J. Physiol. 90 : 113, (1937)

INSBURG, M., und HELLER, H.J.,
Endocrin. 9 : 274 und 283 (1953)

REVING, R., Z. Nervenheilk. 89 : 179 (1926)

ROSS, F., Klin. Wschr. 929 (1956)

AZEN, zit. nach Buchborn, Pflügers Archiv, 262 : 377 (1956)

ELLER, H. und STEPHENSON, D.D.,
Nature 155 : 189 (1950)

EVESY, G., und HOFER, E.,
Klin. Wschr. 1524 (1934)

ILD, W., Arch. path. Anat. 319 : 526 (1951)

ILD, W., und ZETTLER, G.,
Experientia 7 : 189 (1951)

ILD, W., und ZETTLER, G.,
Naunyn Schmiedebergs Arch. Exper. Path. 213 : 139 (1951)

ILD, W., und ZETLER, G.,
Z. ges. exper. Med. 120 : 236 (1953)

ILD, W., und ZETLER, G.,
Pflüger's Arch. ges. physiol. 257 : 169 (1953)

OLLAND, D., Arch. Int. Med. 88 : 571 (1951)

HOLLANDER, W., WILLIAMS, F., FORDHAM, C.C., WELT, L.G.,
J. Clin. Invest. 36 : 1=59 (1957)

HOPPER, J., ELKINTON Jr. J.R., und WINKLER, A.W.,
J. Clin. Invest. 23 : 111 (1944)

JEANNERET, P., ESSELLIER, A.G. und MORANDI, L.,
Schweiz. Med. Wschr. 87, 846 (1957)

JORGENSEN, C.B., Acta physiol. scand. 22 : 78, (1950)

KANTER, G.S., Am. J. Physiol. 174 : 95 (1953)

KEITH, N.M., Ann. Rev. Physiol. 15 : 63 (1953)

KOVACS, K., BACHRACH, D., JAKOBOVITS, A., HORVATH, E.,
KORPASSY, B., Endocr. 31 : 3, (1954)

LADELL, W.S., Brit. Med. Bull. 5 : 9 (1947-48)

LEAF, A., und MAMBY, A.R.,
J. Clin. Invest. 31 : 60 (1952)

LEARD, S.E., und FREISS, E.D.,
Am. J. Med. 7 : 647 (1949)

LEVITT, F., Am. J. Med. 3 : 208 (1950)

LASHMET, F.H., und NEWSBURGH, L.H.,
J. Clin. Invest. 11 : 1003 (1932)

LEWIS, A.A.G., J. Clin. Endocr. Metabol. 13 : 769 (1953)

LEWIS, A.A.G., Ann. Royal Coll. Surg. Engl. 13 : 36 (1953)

LLOYD, C.W., und LOBOTHSKY, J.J.,
Clin. Endocr. 10 : 318 (1950)

LUETSCHER, J., MULROW, P.J., LIEBERMANN, A.G., JOHNSON, B.B.,
J. Clin. Invest. 35 : 44 (1956)

MILES, B.W., PATON, A., WARDENER de, H.E.
British Med. J. 2 : 901 (1954)

MOORE, F.D., McMURREY, J.D., PARKER, H.V. und MAGNUS I.C.,
Metabolism. 5 : 4 (1956)

MOORE, F.D., Science 104 : 157 (1946)

MURPHY, R.J.F. und STEAD Jr. E.A.,
J. Clin. Invest. 30 : 1055 (1951)

IEHER, R. und WETTSTEIN, A.,
Acta endocrinol. (Copenh.) 18 : 386 (1955)

)RTMANN, R., Z. Zellforschg. 36 : 92 (1951)

)SSERMANN, E.F., PITTS, G.C., WELHAM, W.X. und BEHNKE, A.R.,
J. Appl. Physiol. 2, 633 (1950)

INSON, E.A. und ANDERSON, E.C.,
Am. J. Physiol. 163 : 741 (1950)

OTTS, A.M., und GALLAGHER, T.F.,
J. Biol. chem. 154 : 349 (1944)

ENZI, A.A. und CHART, J.J.,
J. Clin. Endocrin. Metabol. 15 : 621 (1955)

ICHARDS, A.N., Proc. Roy. Soc. 126 : 398, (1938)

IECKER, G., Klin. Wschr. 1158 (1957)

OBINSON, S., J. Appl. Physiol. 8 : 615 (1956)

OBINSON, J.R. und McCANCE, R.A.,
Am. Rev. Physiol. 14 (1952)

ODECK, H., Ärztl. Wschr. 12, 468 (1957)

ODECK, H., Ärztl. Wschr. 12, 433 (1957)

ODECK, H., Ärztl. Wschr. 12, 881 (1957)

ODECK, H., Ärztl. Wschr. 13, 52 (1958)

ODECK, H., Ärztl. Wschr. 13, 75 (1958)

ODECK, H., Ärztl. Wschr. 13, 123 (1958)

ODECK, H., Ärztl. Wschr. 13, 152 (1958)

ÖTTGER, H., Arch. Gynäk. 184 : 629 (1954)

CHIEBLER, Th. H., Endokrin. 31 : 1 (1954)

CHLOERB, P.R., FRIIS-HANSEN, B.J., EDELMANN, I.S., SOLOMON, A.K.
nd MOORE, F.D., J. Clin. Invest. 29 : 1296 (1950)

CHWARTZ, J.L., Am. J. Physiol. 160 : 526 (1950)

HANNON, J.A., J. exp. Med. 76 : 387 (1942)

LVRETTE, H., und BRITTON, S.W.,
Science 88 : 150 (1938)

SIMMONDS, M., Münch. med. Wschr. (1914)

SMITH, J.H., ROBINSON, S., und PEARCY, M., J. Appl. Physiol. 4 (1951/1952)

SMITH, H.W., The kidney, New York (1951)

SOBERMANN, R., BRODIE, B.B., LEVY, B.B., AXELROD, J., HOLLANDER, V., und STEELE, J.M., J. Biol. chem. 179 : 31 (1949)

STARLING, E.H. und VERNEY, E.B., Proc. Roy. Soc. 97 : 321 (1925)

STEELE, J., Bull. New York, Acad. Med. 31 : 679 (1951)

THORN, G.W. und STEIN, K.C., J. Clin. Endocrin. 1 : 680 (1941)

THORN, G.W., Recent Progr. in Hormone Res. 4 : 286, (1949)

VELDEN, v.d. R., Berl. Klin. Wschr. 2083 (1913)

VERNEY, E.B., Lancet 739 u. 781 (1946)

VERNEY, E.B., Proc. Roy. Sec. Ser. B. 135 : 25 (1947)

VERNEY, E.B., Surg. Gynec. Obstetrics, 106 : 441 (1958)

VIGNEAUD, V., du, GISH, D.T., KATSOYANNIS, P.G., J. Am. Chem. Soc. 76 : 4751 (1954)

WALSER, M., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 79 : 372 (1952)

WEST, C.D., TRAEGER, J., und KAPLAN, S.A., J. Clin. Invest. 34 : 887 (1955)

WILEY, F.H. und WILEY, L.L., J. Biol. Chem. 101 : 83 (1933)

WINKLER, A.W., DANOWSKI, T.S., ELKINTON, J.D. und PETERS, J.P., J. Clin. Invest. 23 : 807 (1944)

ZSOTER, T. und SEBOEK, S., Acta Med. Scand. 152 (1955)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Dozent Dr. BUCHBORN für die Überlassung des Themas sowie zahlreiche Ratschläge sehr herzlich danken.
Mein besonderer Dank gilt auch Fräulein HENSCHEL, die mich in Marburg /Lahn erstmals in die "Krötenmethode" einführte und eine stets freundliche und hilfsbereite Lehrmeisterin war.

IX. LEBENSLAUF.

Ich wurde als Sohn des Facharztes für Innere Medizin Dr. Fritz Becker und dessen Ehefrau Gertrud Becker, geb. von Linprun, am 11. Dezember 1931 in München geboren.

In Bad Hersfeld besuchte ich die Volksschule bis zur 4. Klasse und anschliessend das staatliche Gymnasium und Realgymnasium bis zur Reifeprüfung im Jahre 1952.

Ich entschloss mich, Medizin zu studieren und begann mein Studium an der Philipps-Universität in Marburg an der Lahn. Dort legte ich im Jahre 1954 nach fünf Semestern das Physikum ab. Die klinischen Semester absolvierte ich an den Universitäten in Tübingen, München und Marburg an der Lahn und schloss sie im Frühjahr 1958 mit dem Staatsexamen für die Gesamte Medizin mit der Note "gut" ab.

Anschliessend begann ich an der I. Medizinischen Universitätsklinik zu München meine Medizinalassistentenzeit und hatte Gelegenheit, mich in das Gebiet der Inneren Medizin einzuarbeiten. Im Juni 1959 wechselte ich an die Privatklinik für Chirurgie in München-Bogenhausen über, um die vorgeschriebene Zeit in diesem Fachgebiet der Medizin zu absolvieren.

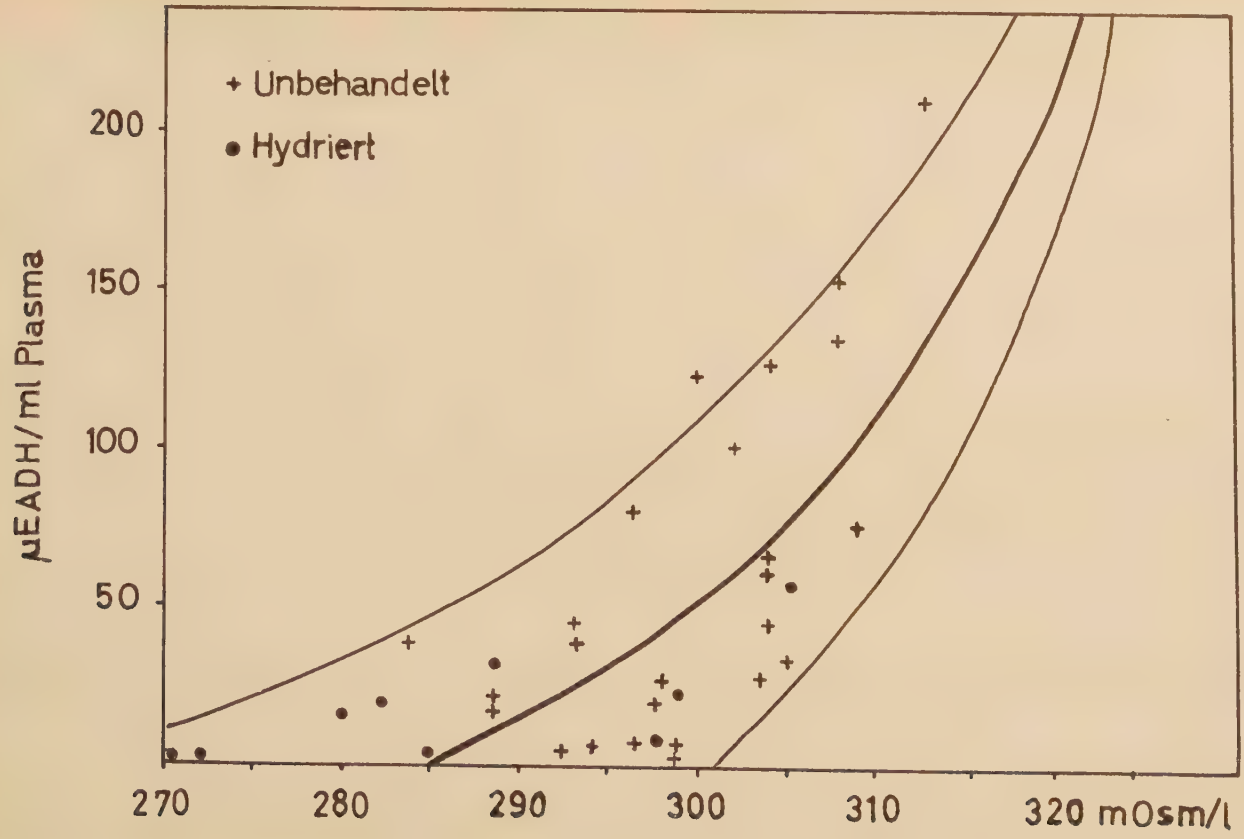

+ Unbehandelt
• Hydriert
200
150
100
50
µEADH/ml Plasma
270
280
290
300
310
320 mOsm/l

Abb.1

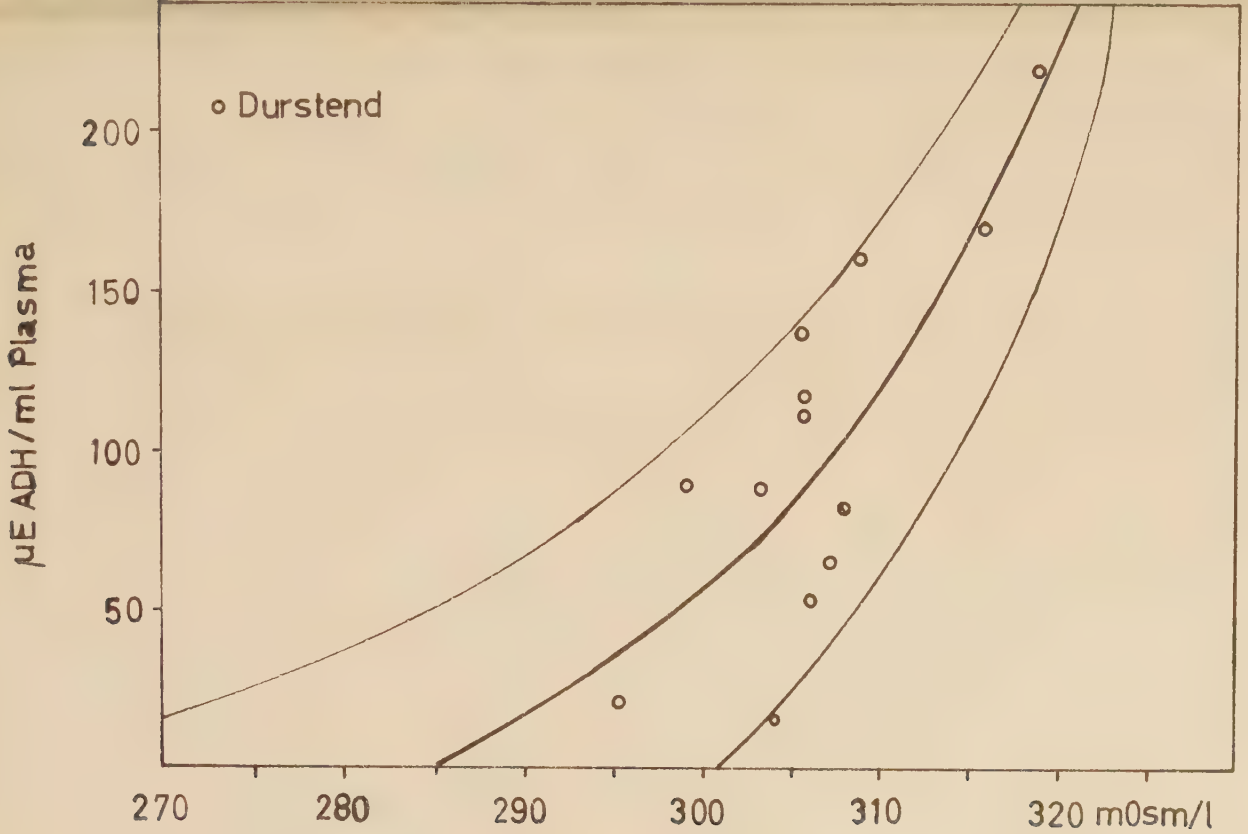

o Durstend
200
150
100
50
µE ADH/ml Plasma
270
280
290
300
310
320 mOsm/l

Abb. 2

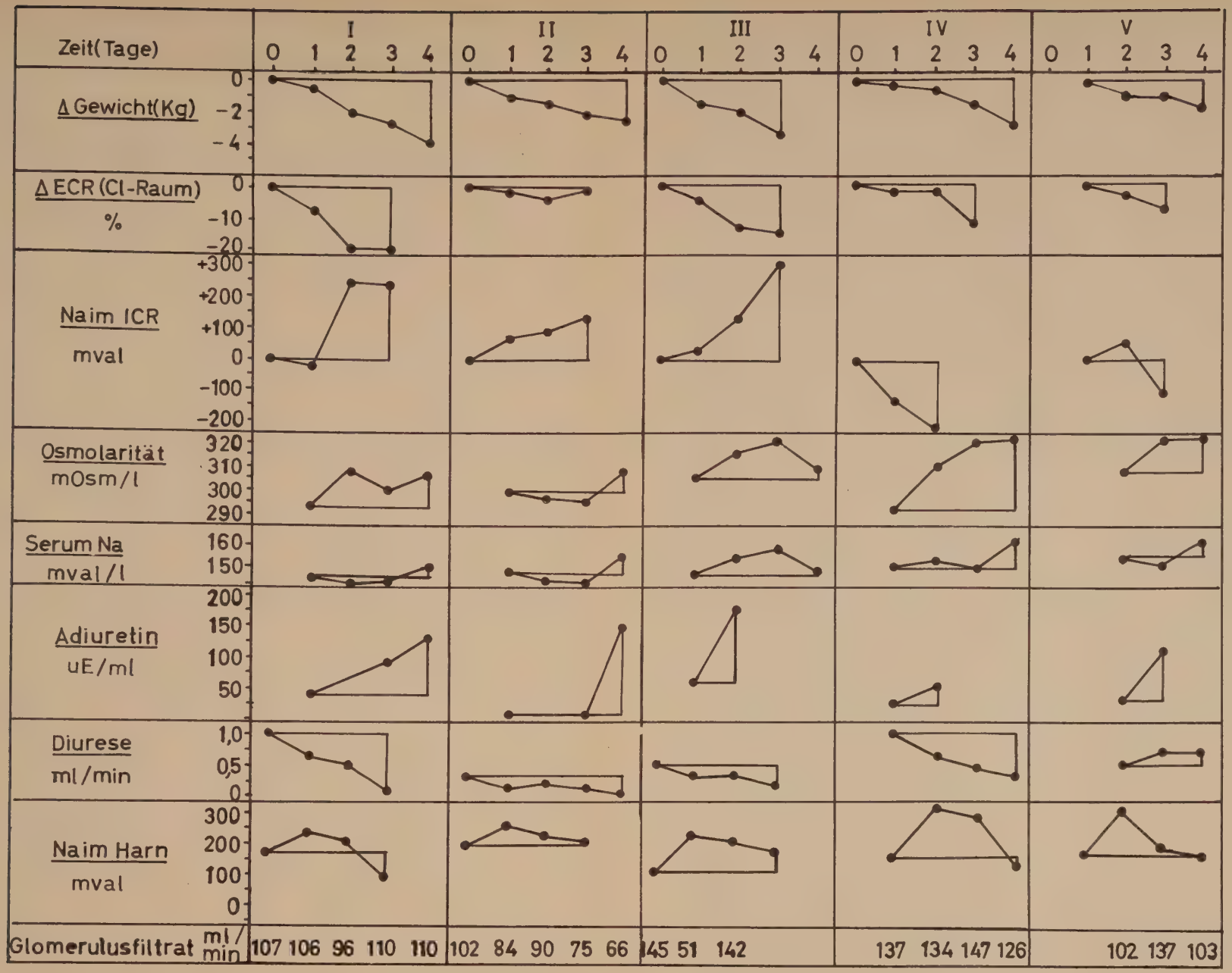

Zeit (Tage)
I
II
III
IV
V
0 1 2 3 4
Δ Gewicht (Kg)
0
-2
-4
Δ ECR (Cl-Raum)
%
0
-10
-20
Naim ICR
mval
+300
+200
+100
0
-100
-200
Osmolarität
mOsm/l
320
310
300
290
Serum Na
mval/l
160
150
Adiuretin
uE/ml
200
150
100
50
Diurese
ml/min
1,0
0,5
0
Naim Harn
mval
300
200
100
0
Glomerulusfiltrat
ml/min
107 106 96 110 110
102 84 90 75 66
145 51 142
137 134 147 126
102 137 103

Abb.3

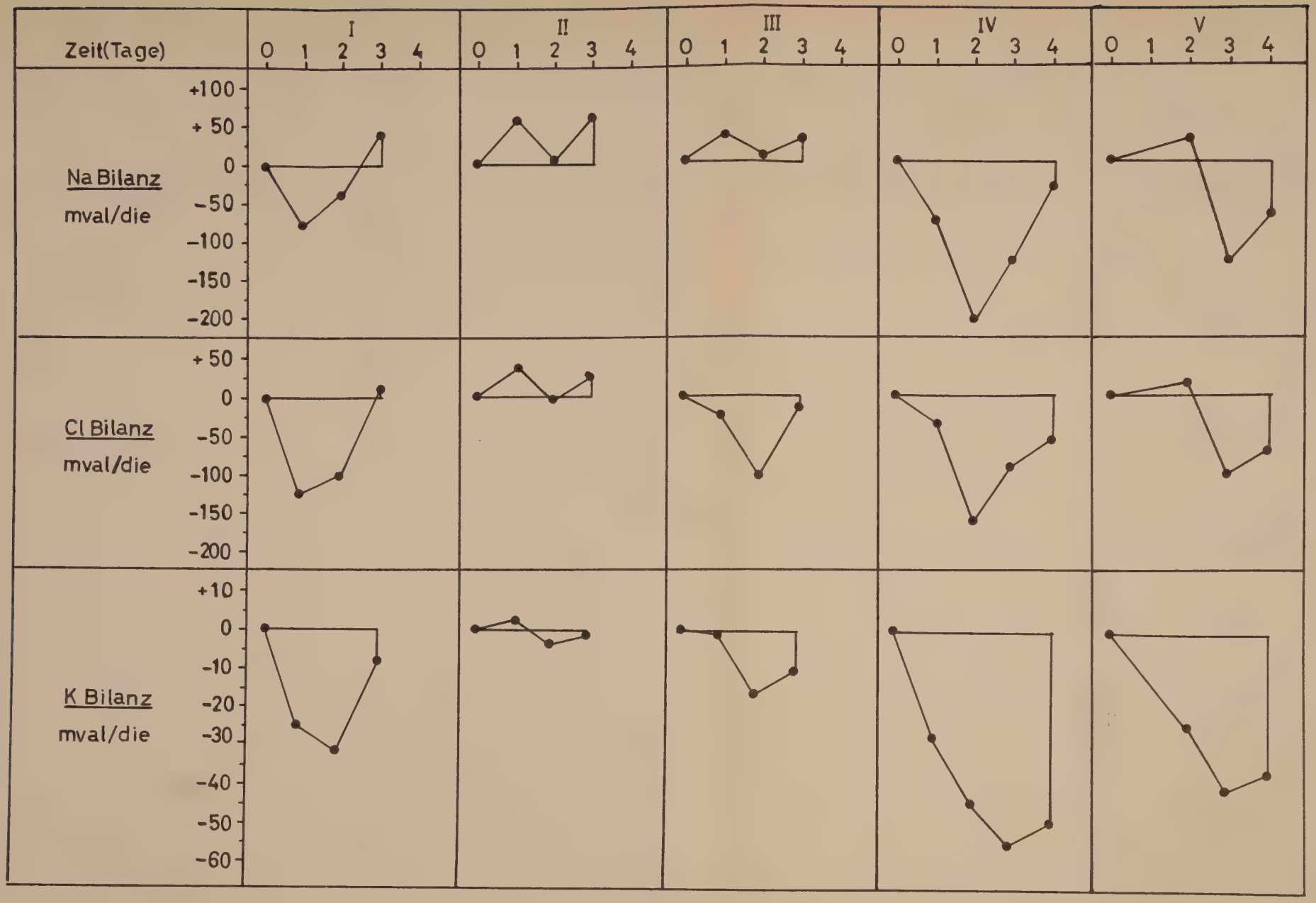

Zeit(Tage)
I
II
III
IV
V
0 1 2 3 4
Na Bilanz
mval/die
+100
+ 50
0
-50
-100
-150
-200
Cl Bilanz
mval/die
+ 50
0
-50
-100
-150
-200
K Bilanz
mval/die
+10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60

Abb.4